

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА



**ЗУБЧЕНКО СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.98:578.825.13]+616-056.3)-092-07-08

**АЛЕРГІЧНІ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНА ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНА  
ІНФЕКЦІЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ І  
ТЕРАПЕВТИЧНА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ**

14.03.08 – імунологія та алергологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Робота виконана на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор  
**Чопяк Валентина Володимирівна,**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького,  
Міністерства охорони здоров'я України,  
завідувачка кафедри клінічної імунології та  
алергології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Кайдашев Ігор Петрович,**  
Полтавський державний медичний університет,  
Міністерства охорони здоров'я України,  
проректор з наукової роботи;

член-кореспондент Національної академії  
медичних наук України,  
доктор медичних наук, професор  
**Лісяний Микола Іванович**  
Інститут нейрохірургії  
імені академіка А. П. Ромоданова  
Національної академії наук України  
керівник відділу нейроімунології;

доктор медичних наук, професор  
**Попов Микола Миколайович,**  
Харківський національний університет  
імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України,  
професор кафедри інфекційних хвороб та  
клінічної імунології.

Захист відбудеться 03 вересня 2021 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «03» серпня 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33



Тетяна ЛЯДОВА

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РО БОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За останні десятиліття поширення алергічних хвороб (АХ) прийняло масштаб глобальної медико-соціальної проблеми, в т.ч. в економічно та соціально розвинутих регіонах світу (Bousquet J, Kaidashev IP, 2012-2020). В Україні щороку піднімаються питання гіподіагностики АХ, покращення ефективності терапії хворих на АХ, налагодження системи скринінгу пацієнтів для раннього виявлення алергічних порушень тощо. Відтак, діагностика АХ часто здійснюється вже при наявності тяжких хронічних форм з проявами системних алергічних реакцій чи коморбідності алергопатології (Фещенко ЮІ., 2017; Чопяк ВВ, 2018).

Відомо, що АХ належать до групи мультифакторних захворювань, розвиток яких визначається впливом генетичних та епігенетичних факторів (Kaidashev IP, 2019; Dubovyi A, 2019). Серед останніх провідну роль відіграє вплив вірусного навантаження на імунну систему, особливо в генетично схильних до алергії осіб (Чернишова ОЄ, 2015). Доведено роль вірусів (респіраторно-синцитіального, риновірусу, аденовірусу, вірусів грипу і парагрипу тощо) як потенційних тригерів формування АХ (Wan CT, 2005; Yamaya Mutsuo, 2012). Проте щодо вірусу Епштейна-Барр (EBV) – питання є недостатньо вивченим. EBV відноситься до імунотропних вірусів з родини *Herpesviridae*. Формування імунної відповіді при хронічній EBV-інфекції є складним, багатокомпонентним процесом на різних етапах якого порушується гуморальна та клітинна кооперація (Попов ММ, Лядова ТІ, 2017). Зниження загального та місцевого імунітету за будь-яких причин є потенційним активатором EBV в організмі. За даними численних досліджень доведено асоціацію EBV з онкологічними, лімфопроліферативними, аутоімуними захворюваннями, синдромом хронічної втоми, вторинними імунодефіцитами, неврологічними синдромами, а також стертими та атипovими формами захворювань різного генезу, які не піддаються традиційним методам лікування (Lisianyі N, 2015). Однак, порівняно невелика кількість досліджень проведена щодо ролі EBV в імунопатогенезі розвитку та перебігу АХ.

Методи алергодіагностики постійно удосконалюються. Нова ера молекулярної діагностики розкриває можливості визначення персоніфікованого сенсibiliзуючого профілю алергенів для вибору таргетної терапії, особливо в полісенсibiliзованих осіб (Sanz ML, 2015; Matricardi PM, 2016; Canonica GW, 2017; Дитятковська ЄМ, 2020). Однак, традиційна діагностика за допомогою шкірних проб залишається у рутинній практиці як швидкий, простий у виконанні та економічно більш доступний метод для пацієнта. Важливими є питання ефективності, безпечності та профілактичної значущості алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) як єдиного методу медичного втручання, який суттєво може впливати на етіопатогенез алергічного процесу, в т.ч. з урахуванням імуномодуючої терапії в імунокомпрометованих пацієнтів з АХ (Angelini F, 2011; Scadding GW, 2015; L. DuBuske, 2021; Дитятковська ЄМ, 2021).

Таким чином, вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції є

актуальними, що розкривають можливості оптимізації діагностичної та лікувальної тактики ведення хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відповідно до НДР № 0118U000110 «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування».

**Мета.** Вивчення впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ, оптимізація діагностики АХ на тлі хронічної EBV-інфекції з корекцією лікування за допомогою імуномодуючої противірусної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати поширеність хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ з визначенням клініко-діагностичних особливостей їх перебігу залежно від активної чи латентної фаз хронічної EBV-інфекції.

2. Охарактеризувати особливості сенсibilізуючих профілів алергенів у хворих на АХ західних областей України на тлі хронічної EBV-інфекції з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE.

3. Вивчити верифікативність діагностики АХ на основі порівняльного аналізу різних діагностичних методів з урахуванням хронічної EBV-інфекції.

4. Дослідити вплив EBV на імунозалежні механізми розвитку АХ залежно фаз вірусної персистенції шляхом визначення рівнів вірусних miRNAs (mir-BART-13, mir-BART-15) та miRNAs організму господаря (mir-155, mir-146a).

5. Проаналізувати вплив EBV на рівень цитокінового профілю у хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції.

6. Оцінити особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції залежно від фаз вірусної персистенції.

7. Проаналізувати ефективність і безпечність алерген-специфічної імунотерапії з урахуванням противірусної терапії у пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції.

8. На підставі отриманих даних розробити алгоритм ведення хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних хворих.

*Об'єкт дослідження:* перебіг алергічних хвороб на тлі хронічної EBV-інфекції у резидентів західних областей України.

*Предмет дослідження:* епідеміологічні та клініко-діагностичні дані хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції, результати *in vivo* та *in vitro* алергодіагностики, особливості рівнів імунних та імунозалежних показників у пацієнтів з АХ залежно від фаз вірусної персистенції, результати противірусної та алерген-специфічної імунотерапії.

**Методи дослідження:** Групу хворих на АХ формували на підставі анкетування, проведення загально-клінічних, загально-лабораторних, цитологічних (назоцитограма), інструментальних (спірометрія, визначення NO), імунологічних (визначення загального IgE, ІФА), алергологічних (ШПТ) досліджень. Поширеність EBV вивчали за даними серологічних (специфічні АТ

до капсидних (VCA IgG, VCA IgM) і ядерного (EBNA-IgG) антигенів EBV), молекулярно-генетичних (ПЛР у крові, слині, слизовій ротоглотки) досліджень. Молекулярний профіль алергенів вивчали за допомогою мультиплексного визначення sIgE (ALEX-тест). Вплив EBV на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ вивчали шляхом визначення рівнів вірусних miR-BART-13, miR-BART-15 і miR-155, miR-146a організму господаря (ПЛР у реальному часі), цитокінів (хемілюмінесцентним методом), AGEs у сироватці крові (ІФА, методом флуоресцентної спектроскопії для визначення загальної флуоресценції AGE та після впливу пентозидину). Для вивчення ефективності протівірусної терапії використовували клінічні, молекулярно-генетичні (ПЛР) та імунологічні методи (визначення цитокінів хемілюмінесцентним методом і загального IgE, ІФА). Ефективність АСІТ вивчали шляхом оцінювання динаміки показників ВАШ, комбінованої оцінки (загальна оцінка симптомів+медикаментозна оцінка), критеріїв якості життя (MiniRQLQ), визначення загального IgE, sIgE до мажорних компонентів алергенів, співвідношення sIgE/tIgE (за ALEX-тестом). Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували описові та аналітичні методи. Статистична обробка результатів проводилась з використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та комп'ютерної програми «Statistica 6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG, 2010).

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У результаті проведення комплексних клінічних, загально-лабораторних, алергологічних, імунологічних, молекулярно-генетичних досліджень отримані нові дані щодо впливу EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції, на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ, що вказувало на необхідність оптимізації ведення таких пацієнтів, в т.ч. – корекції терапевтичної тактики.

Вперше встановлена поширеність хронічної EBV-інфекції (89,6%), у тому числі - в активній (48,9%) фазі серед пацієнтів з різними нозологіями АХ з детальною клініко-імунологічною характеристикою цих хворих залежно від фаз вірусної персистенції.

Вперше з використанням мультиплексного визначення sIgE проведено детальний аналіз особливостей регіонального сенсibilізуючого профілю алергенів у пацієнтів з АХ західних областей України, виокремлені молекулярні ендотипи різних нозологій АХ.

Вперше розроблені молекулярно-прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АР інтермітуючого (АРі), АР персистуючого (АРп) та бронхіальної астми (БА) в пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції.

Вперше досліджена верифікативність методів алергодіагностики *in vivo* з використанням високостандартизованих екстрактів респіраторних алергенів та *in vitro* мультиплексного визначення sIgE, доведена значущість ШПТ для скринінгових досліджень сенсibilізації до респіраторних алергенів (чутливість - 95,4% і специфічність 98,8%).

На підставі результатів уперше проведених досліджень рівнів вірусних microRNA (miR-BART-13, miR-BART-15) і microRNA хворих (miR-155, miR-146a) доведений вплив EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції на

імунозалежні механізми перебігу АХ і показана діагностична значущість цих показників для виявлення ознак ремоделювання імунної відповіді при АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції.

Завдяки розширенню панелі цитокінів у хворих на АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції встановлена ключова роль підвищених рівнів IL-1 $\beta$ , IL-33, IL-17 і знижених рівнів IL-12, IL-10 в імунопатогенезі цих АХ на тлі активної фази вірусної персистенції, що дозволяє визначити покази для імуномодуючої противірусної терапії таких хворих.

Вперше визначено, що в сироватці крові хворих на АРі та БА незалежно від фази вірусної персистенції рівні AGEs були нижчі порівняно зі здоровими особами, що опосередковано вказувало на наявність «стресу AGE-RAGE» і тяжкість тканинних порушень при алергічному запальному процесі. Участь EBV в імунозалежних механізмах цих порушень доведена кореляційними зв'язками AGEs з IL-33 ( $r=-0,404$ ), з IL-17 ( $r=-0,364$ ) у пацієнтів з БА та AGEs з IL-17 ( $r=-0,478$ ) – у хворих на АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції.

Показано, що імунокомпрометованим пацієнтам з АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції перед проведенням АСІТ рекомендовано проводити 3-х місячний курс противірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси тіла, що довело ефективність подальшої алерген-специфічної терапії, незалежно від способу введення алерговакцини.

Вперше проаналізовано різні підходи до оцінки ефективності та безпечності СЛІТ і СКІТ і запропоновано найбільш оптимальні з використанням суб'єктивних критеріїв і визначенням імунологічних показників.

**Практичне значення отриманих результатів.** Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності сімейних лікарів, лікарів-алергологів, клінічних імунологів, пульмонологів, інфекціоністів, отоларингологів, дерматологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з різними АХ, у т.ч. на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції.

Для оптимізації діагностичних заходів і надання персоніфікованої медичної допомоги хворим на АХ запропоновано включати в план обстеження пацієнтів дослідження вмісту специфічних антитіл до VCA IgG, VCA IgM і EBNA IgG і визначення ДНК EBV методом ПЛР одночасно в трьох біологічних середовищах.

У рутинній клінічній практиці для діагностики АХ рекомендовано проведення проб *in vivo* за допомогою високостандартизованих екстрактів для проведення ШПТ, що є якісним, швидким і, в першу чергу – соціально-спроможним для пацієнтів з проявами алергічних порушень.

Для вдосконалення діагностики АХ аргументовано проведення мультиплексного визначення sIgE, що дозволяє оцінити сенсibilізацію до компонентів алергенів (мажорних і мінорних), виявити латентні алергени і маркерні алергени перехресної реактивності, особливо у полісенсibilізованих осіб. Використання даного методу дозволить персоніфікувати елімінаційні та профілактичні рекомендації, покращить підходи до вибору необхідної алерговакцини з прогнозом ефективності АСІТ.

На підставі визначення регіонального сенсibiliзуючого профілю алергенів для виявлення персоніфікованого ризику формування АРп, АРі і БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції запропоновано використання молекулярно-прогностичних моделей.

Хворим на АХ рекомендовано дослідження рівнів вірусних miR-BART-13 і miR-BART-15 як ранніх маркерів активної фази хронічної EBV-інфекції. У пацієнтів з БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою прогнозування тяжкості перебігу хвороби, вчасної корекції лікування показано дослідження динаміки рівнів miR-BART-13.

У хворих на АРі і БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції для виявлення ознак порушення імунних та імунозалежних механізмів рекомендовано проводити визначення рівнів miR-155, miR-146a, IL-1β, IL-17, IL-33, IL-10, IL-12 та AGEs, динаміка змін яких дозволяє розширити показання для проведення протівірусної терапії перед проведенням АСІТ.

У пацієнтів з АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції перед призначенням АСІТ рекомендовано проведення курсу імуномодуючої протівірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси тіла для нормалізації клінічних та імунологічних показників.

На основі аналізу міжнародних рекомендацій і апробованих результатів власних досліджень розроблено комплексну систему оцінювання ефективності АСІТ (незалежно від способу введення алерговакцини), в яку входять суб'єктивні дані пацієнта: показники ВАШ чи комбіновані критерії (оцінка симптомів і медикаментозних потреб), критерії якості життя та sIgE до мажорних компонентів алергенів.

Для оптимізації діагностики АХ на тлі хронічної EBV-інфекції, корекції терапевтичної тактики з курсом імуномодуючої терапії та розробки профілактичних рекомендацій імунокомпрометованим хворим на АРі та БА, запропоновано алгоритм ведення таких пацієнтів.

Результати роботи впроваджено в діяльність лікувальних закладів і використовуються у роботі пульмонологічного відділення №2 КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр», алергологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня», КНП «Тернопільська університетська лікарня», поліклінічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КНП «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради, профпатологічного відділення КНП «Обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради/Центр легеневих захворювань»; відділення пульмонології КНП «Косівська ЦРЛ», терапевтичне відділення КНП «Обласний госпіталь ветеранів війни Івано-Франківської обласної ради», у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої

медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.

За матеріалами дисертації видано 1 методичні рекомендації «Молекулярна імунологія та алергологія», 1 інформаційний лист №31-2016 «Оцінка клініко-імунологічних та алергокомпонентних критеріїв для проведення ефективної алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням. При виконанні дисертаційної роботи автором із науковим консультантом визначено стратегію і тактику проведення досліджень, формулювання теми та основні завдання роботи. Дисертантом змодельовано дизайн дослідження, самостійно проведено літературний і патентний пошуки з наступним узагальненням їх результатів. Автором самостійно здійснено набір клінічного матеріалу, проведена частина досліджень (виконання шкірних прик-тестів, інструментальні методи, соціологічні), проаналізовано результати лабораторних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів. Інтерпретація отриманих результатів роботи обговорювалися з науковим консультантом. Особисто здобувачем написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення і висновки, практичні рекомендації, підготовлено до друку всі публікації і доповіді на наукових конференціях, конгресах і з'їздах. Персональний внесок дисертанта в опублікованих працях зі співавторами вказано у дисертації та авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації та результати досліджень оприлюднені та обговорені на конференціях: EAACI Congress (Vienna, Austria, 2016); 4-th European Congress of Immunology (Vienna, Austria, 2016); 1-st EFIS-EJI Caucasian School in Allergy and Immunology (Zagreb, Croatia, 2016); EAACI Congress (Helsinki, Finland, 2017); 11-th Intern. Conference Allergy, Asthma and Clinical Immunology (Edinburgh, Scotland, 2017); 9-th EFIS-EJI South East European Immunology School (Lviv, Ukraine, 2017); 5 years INUNIMAI and 4th Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology and Immunology (Vienna, Austria, 2018); XIV days of pollen allergy in Krakow (Krakow, Poland, 2018); EAACI Congress (Munich, Germany, 2018); FAAM (Copenhagen, Denmark, 2018); 4th GA2LEN Global Urticaria Forum (Berlin, Germany, 2018); EAACI SAM (Munich, Germany, 2019); 2nd Euro Global Summit on Allergy (Prague, Czech Republic, 2019); EAACI Congress (Lisbon, Portugal, 2019); EAACI ISMA (November, Amsterdam, 2019); конференціях з міжнародною участю: «Актуальні питання респіраторної та алергічної патології у дітей: національний консенсус» (Київ, 2016); «Нові досягнення в імунології та алергології» (Київ, 2016); «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій» (Київ, 2016); «Нові досягнення в імунології та алергології» (Київ, 2017); «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей» (Київ, 2018); «Дискусійні питання в практиці дитячого алерголога» (Львів, 2018); «Львівські Різдвяні читання з імунології та алергології: практичні та наукові напрямки» (Львів, 2017); III національний конгрес з імунології, алергології та



імунореабілітації (Дніпро, 2018); «Сучасні питання алергології» (Дніпро, 2019); «Аутоімунні, алергічні, імунодефіцитні хвороби: сучасні діагностика та лікування» (Львів, 2018); «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (Київ 2019); 3-й міжнародний симпозіум імунотехнологій у медицині SMART LION 2019 (Львів-Київ, 2019); «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (Харків, 2019); «DniproAllergoSummit» (Дніпро, 2020); «Інновації в алергології та імунології» (Львів, 2020); «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (Харків, 2020); Міжнародні різдвяні читання «Виклики сьогодення: COVID-19 та імунокомпрометовані пацієнти» (Львів, 2020).

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 63 наукові праці, серед яких 20 статей в наукових фахових виданнях України (у т.ч. 3 статті у виданнях, що входять до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus; 3 одноосібні роботи), 12 - у провідних наукових виданнях інших держав (у т.ч. 5 статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus), 5 статей, що додатково відображають зміст дисертації, 1 методичні рекомендації та 1 інформаційний лист, 24 тези доповідей на фахових вітчизняних і міжнародних наукових конференціях (з них 6 тез у наукових виданнях, що мають імпакт-фактор і входять до наукометричної бази даних Web of Science).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 334 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 23 таблицями та 75 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури, характеристики хворих і методів дослідження, семи підрозділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 360 найменувань, у тому числі 281 зарубіжних, що займають 41 сторінку, та додатків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження базувалось на результатах клінічного огляду, аналізу первинної документації та анамнестичних даних 858 пацієнтів із попередньою стратифікацією за скаргами, характерними для АХ. Первинний огляд пацієнтів з формуванням групи дослідження проводився упродовж 2015-2017 років лікарями-алергологами, клінічними імунологами лікувально-діагностичних центрів Львівської, Волинської, Тернопільської та Івано-Франківської областей. Пацієнти заповнювали анкету-опитувальник, розроблену у співпраці з Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology віденського медичного університету (Австрія) (угода про співпрацю від 25.08.2015) щодо анамнестичних даних і скарг. Розгорнутий аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «Abacus» з підрахунком лейкоцитарної формули за допомогою мікроскопа «Олімпус CX41», Японія. Цитологічні дослідження слизової носової порожнини виконувались за допомогою методу світлової мікроскопії, «Primo Star iLED» (Carl Zeiss, 15500-7344-008). Оцінку функції зовнішнього дихання проводили за допомогою

комплексу діагностичного Спектр «+» з блоком спірографічних сигналів Спіро-Спектр+ (паспорт СУКС 911118.002-03), «Нейрософт», Харків (Україна). Вимірювання фракційного оксиду азоту (FeNO) у повітрі, що видихається, проводили з використанням електрохімічного аналізатора NioxVero® (Circassia). Для визначення сенсibiliзації організму пацієнтам виконували ШПТ екстрактами інгаляційних алергенів «Immunotek», Іспанія за стандартною методикою (ЕААСІ, 2012). Загальний сироватковий IgE визначали імуноферментним методом (ІФА) на аналізаторі SUNRISE (Австрія, Catalog № 03930004650).

Верифікацію діагнозу здійснювали згідно існуючих міжнародних рекомендацій і протоколів МОЗ України на підставі клінічних даних, загально-лабораторних, цитологічних, інструментальних, алергологічних досліджень. Групу дослідження склали 365 хворих на АХ, з них 150 (41,1%) жінок і 215 (58,9%) чоловіків, віком  $32,4 \pm 7,5$  років. Продовжували дослідження на базах кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, за інформованою згодою пацієнтів і відповідно до Гельсінської декларації прав людини.

Для вивчення поширеності EBV-інфекції серед хворих на АХ досліджували специфічні АТ до капсидних (VCA IgG, VCA IgM) і ядерного (EBNA-IgG) антигенів EBV за допомогою ІФА з використанням тест-систем Вектор-бест, РФ. Виявлення ДНК EBV у трьох біологічних середовищах (кров, слина та слизова ротоглотки) проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням набору AmpliSens® EBVскрін/монітор-FRT, «Rotor Gene 6000» (Corbett Research, Австралія). Порівняльний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних даних пацієнтів з АХ залежно від фаз вірусної персистенції проводили: 1 група – хворі на АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «+», 160 осіб), 2-а група - хворі на АХ на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «-», 167 осіб) і 3-я група – хворі на АХ EBV-серонегативні (контрольна група, 38 осіб).

Для виконання другого та третього завдань визначали сенсibiliзуючий профіль алергенів за допомогою колориметричного імуноферментного аналізу (ALEX®-MADX - MedTech компанія, Vienna) і порівнювали результати діагностики респіраторних алергенів *in vivo* (ШПТ) та мультиплексного визначення sIgE.

З метою визначення впливу EBV залежно від фаз вірусної персистенції на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ виокремили 116 хворих на АРі, середнього ступеня тяжкості та БА інтермітуючу/персистуючу, легкого ступеня тяжкості, контрольовану. Основні підгрупи: 1А група – хворі на АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 26 осіб; 1Б група - БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції - 20 осіб; 2А група - хворі на АРі на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 25 осіб; 2Б група - хворі на БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції - 17 осіб. Контрольні підгрупи: 3А група – хворі на АРі EBV-серонегативні - 17 осіб; 3Б група - хворі на БА EBV-серонегативні - 11 осіб. Серед обстежених було 70 (60,3%) жінок та 46 (39,7) чоловіків, віком від 18 до 42 років.

Проводили визначення:

1 - рівнів вірусних mRNAs (mir-BART-13, mir-BART-15) та mRNAs організму господаря (mir-155, mir-146a) у сироватці крові методом зворотної транскрипції і ПЛР у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США). Кількісну ПЛР у реальному часі визначали з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA. Дослідження проводились у відділі загальної та молекулярної патофізіології інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України на підставі угоди про співпрацю.

2 - рівнів цитокінів у дублікатах сироватки крові хемілюмінесцентним методом за допомогою платформи BioPlex 200 з HRF (Bio-Rad, США) з використанням Luminex xMAP® і спеціальних наборів для одночасного вимірювання усіх цитокінів.

3 – рівнів кінцевих продуктів глікації (AGEs) у сироватці крові за методом флуоресцентної спектроскопії для визначення загальної флуоресценції AGE. Для контролю брали сироватку 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Дослідження цитокінів та AGEs проводили в Інституті імунології та експериментальної терапії імені Людвіка Гіршфельда Польської Академії Наук (м. Вроцлав, Польща) на підставі угоди про співпрацю.

На заключному етапі пацієнти з АРі (n=32) та БА (n=20) проходили курс лікування з оцінкою його ефективності. Для протівірусної терапії хворих на АРі і БА з активною фазою хронічної EBV-інфекції застосовували інозин пранобекс у дозі 50 мг/кг маси тіла на 3-4 прийоми, максимальна добова доза – 4 г, терміном на три місяці (Гропринозин®, Gedeon Richter (Угорщина), держреєстрація №UA/6286/01/01). Оцінку ефективності протівірусного курсу визначали за клінічними даними, результатами молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень.

АСІТ проводили лише хворим на АРі та БА з латентною фазою EBV-інфекції, в т.ч. після курсу протівірусної терапії і EBV-серонегативним хворим впродовж 3-х років з використанням лікувальних моно/поліалерген екстрактів у вигляді спрею ОРАЛТЕК, Іспанія, держреєстрація №UA/17857/01/01 (сублінгвальна форма, СЛІТ, 45 осіб) та моно/полімеризованих екстрактів для підшкірних ін'єкцій АЛКСОІД, Іспанія, держреєстрація №UA/17900/01/01 (субкутанна форма, СКІТ, 37 осіб).

Групу порівняння склали відповідні пацієнти в кількості 28 осіб, які отримували лише медикаментозну терапію. Пацієнти обох груп і групи порівняння отримували відповідну протоколам симптоматичну терапію. При необхідності для контролю респіраторних симптомів призначалися антигістамінні неседативні препарати 5 мг на добу, інтраназальні ГКС мометазону фуруату у дозі 100 мкг на добу, інгаляційні бета-агоністи, ІГКС та антилейкотрієнові препарати у дозі 10 мг на добу. Оцінку ефективності АСІТ здійснювали на етапах лікування і після нього за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), комбінованої оцінки (загальна оцінка симптомів+медикаментозна оцінка, ЕААСІ (2014), для хворих на АРі –

критеріїв якості життя за опитувальником MiniRQLQ (2000), за рівнями загального сироваткового IgE, sIgE до мажорних компонентів причинних алергенів, співвідношення sIgE/tIgE, EAACI (2017) - за даними ALEX-тесту.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували описові та аналітичні методи. Опис кількісних показників проводили за допомогою середнього значення (M) та його середньої похибки (m); опис якісних показників – за допомогою часток (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричні методи (t-критерій Стюдента) або непараметричні (U-критерій Манна-Уїтні, W-критерій Вілкоксона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона, вважали достовірними при значенні  $p < 0,05$ . Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95% інтервалу (ДІ) та метод логістичної регресії. Статистична обробка результатів проводилась з використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та комп'ютерної програми «Statistica 6» (ліц. № GGHGGJ6TUABC4RGRHBCG, 2010).

## РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Поширеність хронічної EBV-інфекції та клініко-діагностичні особливості хворих на АХ залежно від фаз вірусної персистенції.** На підставі аналізу анамнестичних (анкетних) даних, скарг пацієнтів, загальних лабораторних, імунологічних та інструментальних результатів дослідження 365 осіб верифіковано наступні діагнози: АР персистуючий – 34,0%, АР інтермітуючий – 30,7%, БА – 15,9%, атопічний дерматит (АД) – 12,6%, спонтанна кропив'янка – 20,8%. Коморбідна алергопатологія склала 12,0% випадків.

Підвищений рівень загального IgE ( $387,3 \pm 155,4$  kU/L) був у 66,0% осіб (з них, у пацієнтів з АРі – в 72 (76,6%), з БА – в 33 (68,8%) осіб); еозинофілія легкого ступеня в крові - у 20,0% хворих (з них, у пацієнтів з АРі – в 26 (27,7%), з БА – у 20 (41,7%) осіб), підвищений рівень еозинофілів у назоцитогамі – у 46,8% осіб (з них, у пацієнтів з АРі – у 76 (80,9%), з БА – у 8 (16,7%) осіб); у пацієнтів з БА порушення функцій зовнішнього дихання (ФЗД) виявлено у 14,0%, підвищені рівні фракційного NO в повітрі, що видихається у 15,6% осіб. Усім пацієнтам виконано ШПТ екстрактами респіраторних алергенів. Позитивні результати визначено у 95,0% осіб, з них у 69,0% – полісенсibiliзація, у 26,0% – моносенсibiliзація з превалюванням сенсibiliзації до пилоквих (85,7%), побутових (58,3%) та епідермальних (52,0%) алергенів.

На підставі аналізу поширеності позитивних ШПТ до екстрактів алергенів серед пацієнтів з верифікованими АХ визначили: при АРі, найчастіше виявлялась сенсibiliзація до трав (100,0%), весняних дерев (92,6%) бур'янів (51,1%); при АРп - до трав (60,4%), КДП (52,8%), домашніх тварин (44,3%); при БА - до кліщів домашнього пилу (КДП, 60,4%), домашніх тварин (52,1%) і трав (43,8%); при АД - до КДП (66,7%), домашніх тварин (51,9%), трав (44,4%); при

кропив'янці – до трав (69,6%), домашніх тварин (54,3%), КДП (47,8%); при коморбідній алергопатології – до КДП (77,3%), трав (75,1%) (рис. 1).

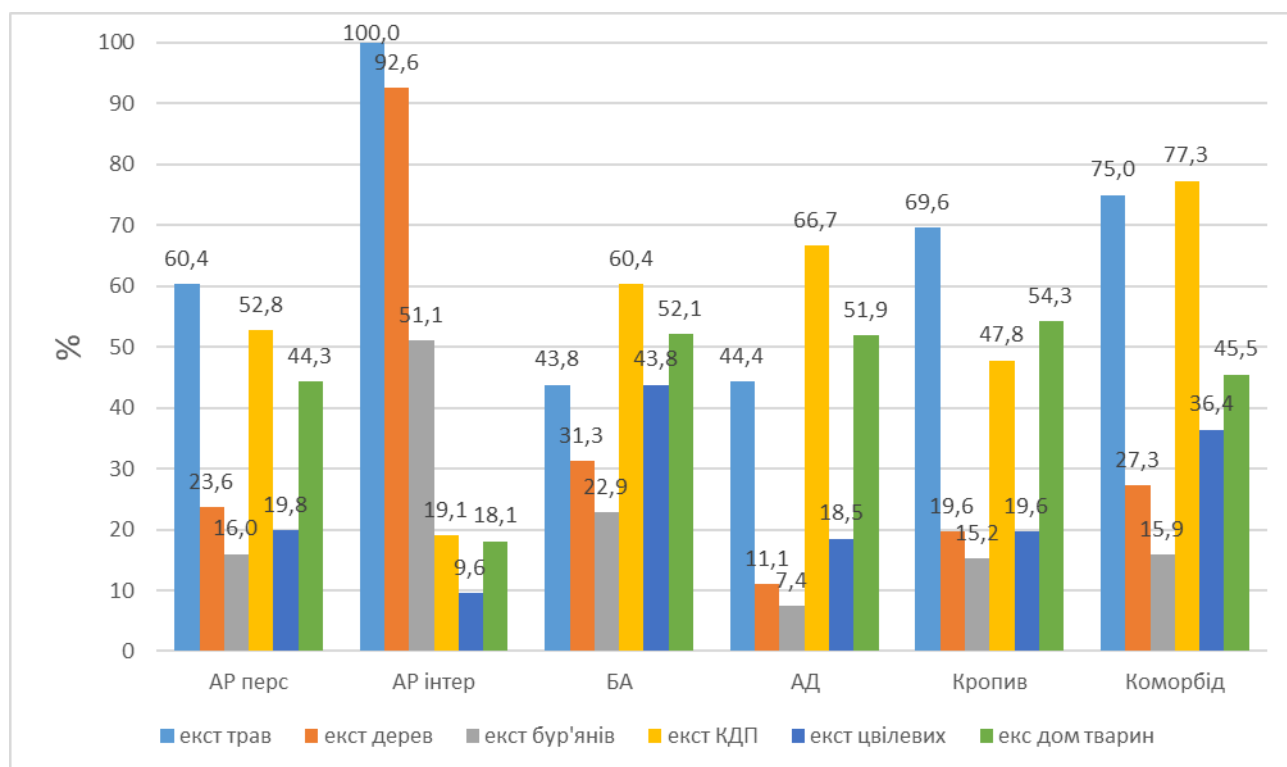


Рис. 1. Позитивні результати ШІТ до екстрактів алергенів залежно від діагностованих АХ, % (n=365)

На підставі серологічних досліджень визначено, що серед пацієнтів з АХ поширеність EBV склала 89,6% (327 хворих на АХ). За даними молекулярно-генетичних досліджень латентна фаза хронічної EBV-інфекції виявлена в 51,1%, активна фаза - у 48,9% пацієнтів з АХ, частіше з реплікацією EBV одночасно в слині й слизових оболонках (70,6 %). Активна фаза хронічної EBV-інфекції частіше була виявлена в осіб жіночої статі (56,9%), мешканців сільської місцевості (69,1%), в осіб з обтяженим алергічним анамнезом (у 3,22 рази) порівняно з пацієнтами з АХ в латентній фазі EBV-інфекції.

Розподіл пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «+», 160 осіб) залежно від верифікованих АХ був наступний: серед пацієнтів з АРп – 41 (25,6%) осіб, АРі – 44 (27,5%) осіб, БА – 38 (23,8%) осіб, АД – 11 (6,80%) осіб, кропив'янка – 8 (5,00%) осіб, коморбідна алергопатологія – 18 (11,3%) хворих. Пацієнти були поділені на групи: 1 група – хворі на АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «+», 160 осіб), 2-а група - хворі на АХ на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «-», 167 осіб) і 3-я група – хворі на АХ EBV-серонегативні (контрольна група, 38 осіб).

У групах дослідження проведено порівняльний аналіз анамнестичних, клінічних, загальних лабораторних, інструментальних та імунологічних даних. Визначено, що в хворих на АХ з активною фазою порівняно з хворими на АХ з латентною фазою хронічної EBV-інфекції частіше були симптоми: при БА - в 1,77 рази – утрудненого дихання, в 1,48 разів – кашлю; в 1,17 разів еозинофілія в

крові, при АР - в 1,19 разів частіше підвищений рівень еозинофілів у назоцитограмі. У першій групі хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції підвищений рівень загального IgE був частіше в 1,41 рази.

Окрім цього, у хворих на АР та БА в активній фазі порівняно з латентною фазою EBV-інфекції виявлені прояви вторинних імунних порушень: клінічні - часті ГРЗ (8 і більше разів/рік) – у 68,7% осіб, загальна слабкість – у 75,0%, швидка втомлюваність – у 61,3%, болі голови та запаморочення – у 78,1%, тривалий субфебрилітет – у 63,7%, біль у суглобах і м'язах – у 55,6%, біль і першіння в горлі – 81,9%, порушення когнітивних функцій – 22,5% тощо; імунологічні: порушення фагоцитарної активності (зниження захоплюючої й окисної здатності моноцитів,  $p < 0,05$ ), пригнічення активності цитотоксичних клітин ( $CD8^+$ ,  $CD16^+/56^+$ ), підвищення числа  $CD19^+$ -лімфоцитів ( $p < 0,05$ ).

**Особливості сенсibilізуючого профілю алергенів у хворих на АХ західних областей України на тлі хронічної EBV-інфекції з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE.**

Дослідження сенсibilізуючого профілю алергенів виконували у 263 пацієнтів з АХ (АРп, АРі, БА, АД, спонтанна кропив'янка, коморбідна алергопатологія). За результатами досліджень – моносенсibilізація виявлена у 31,2% випадків, полісенсibilізація у 62,0%, у 6,8% осіб – результати були негативні. Рівень загального IgE (за ALEX) у 63,5% пацієнтів був підвищений ( $372,3 \pm 174,1$  kU/L), що було подібним до попередніх тестувань на підставі ІФА (66,0%) і вказувало, що визначення окремого показника - рівня загального IgE не доцільно використовувати для первинного скринінгу хворих на АХ без проведення специфічних алергодосліджень.

Визначено, що хворі на АХ західних областей України найчастіше були сенсibilізовані алергенними білками з родин Beta-Expansin (63,7%), Expansin (53,4%), NPS2 (44,3%), Cysteine protease (42,4%). Проведено порівняльний аналіз сенсibilізуючих профілів причинних алергенів у хворих на АХ Львівської області (163 особи) та 3-х інших західних областей України (100 осіб). Визначено, що в більшості випадків різниці у профілях сенсibilізації щодо джерел і компонентів респіраторних алергенів не було (рис. 2).

Однак, у пацієнтів Львівської області виявлена частіше ( $p < 0,05$ ) сенсibilізація до мажорного компоненту домашніх тварин (Fel d 1) порівняно з пацієнтами 3-х інших західних областей, у яких частіше ( $p < 0,05$ ) визначались мажорні компоненти цвілевих грибків (Alt a 1), КДП (Der p 11) і мінорні компоненти злакових трав (Phl p 7, Phl p 12).

Особливості сенсibilізуючого профілю сільського населення західних областей України характеризувались частішою ( $p < 0,05$ ) поширеністю компонентів злакових трав і бур'янів (Phl p 2, Phl p 1, Art v 1), цвілевих грибків (Alt a 1) і КДП (Der p 1, Der f 11) порівняно з мешканцями міст, у яких частіше ( $p < 0,05$ ) виявлена сенсibilізація до іншого компонентна злакових трав (Lol p 1) і домашніх тварин (Fel d 1).

Порівняльний аналіз результатів дослідження сенсibilізуючих профілів алергенів показав відсутність достовірної різниці між групами хворих на АХ залежно від фази хронічної EBV-інфекції та EBV-серонегативних осіб.

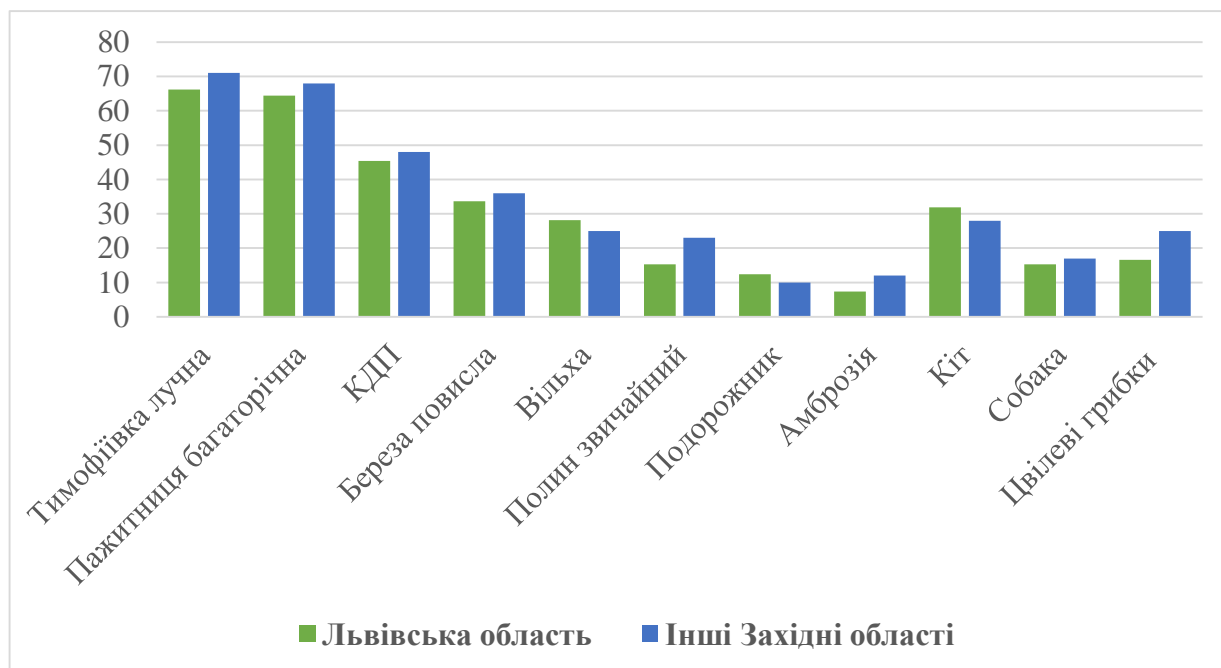


Рис 2. Порівняльний аналіз сенсibiliзації до джерел респіраторних алергенів у хворих на АХ Львівської області та інших західних областей України

Серед 263 пацієнтів, яким виконали багатокомпонентні дослідження, були попередньо діагностовані різні нозології АХ: АРп – 98 (37,3%) та АРі – 67 (25,5%) осіб; БА – 16 (6,1%) осіб; АД – 22 (8,40%) осіб; спонтанна кропив'янка – 26 (9,9%) осіб; коморбідна алергопатологія 34 (12,9%) осіб.

Відповідно до частоти поширення виявлених алергенних компонентів визначені регіональні молекулярні ендотипи перебігу АХ і симптоматичні пороги (с.п.) їх формування. Зокрема, перебіг АРп асоціювався більшою мірою з мажорними компонентами КДП – Der p 1, Der f 2, Der f 1, Der p 2 (с.п. від 10,45 kU/l) і злакових трав Phl p 1, Phl p 2 (с.п. від 4,38 kU/l); АРі - з мажорними компонентами злакових трав Phl p 1, Phl p 2 (с.п. від 5,69 kU/l) і меншою мірою компонентом берези Bet v 1 (с.п. від 6,31 kU/l).

Щодо БА, то визначені компоненти побутових алергенів КДП - Der p 23 (с.п. від 9,07 kU/l), цвілевих грибків – Alt a 1 (с.п. від 6,88 kU/l), kota Fel d 1 (с.п. від 1,73 kU/l) та алергенів злакових трав – Phl p 1 (с.п. від 6,39 kU/l). Молекулярний ендотип АД характеризувався мажорними алергенами КДП, в т.ч. - Der p 11 (с.п. від 8,23 kU/l) і грибка *Malassezia sympodialis*: Mala s 5, - 6 (с.п. від 4,52 kU/l), а кропив'янки - мажорними та мінорними компонентами (з родини профілінів) злакових трав Phl p1, 2, 12 (с.п. від 8,46-13,37 kU/l), полину Art v 3 (с.п. від 11,25 kU/l), дерев Bet v 1, 2 (с.п. від 10,42- 15,34 kU/l), низки харчових алергенів і латексу – Ara h 8, Mal d 1, Fra a 1, Nev b 8.

Оскільки найчастіше у пацієнтів з коморбідною алергопатологією було діагностовано АРі з алергічними кон'юнктивітом і БА, то молекулярний ендотип характеризувався мажорними компонентами злакових трав – Phl p 1, 2.

Проведено порівняння порогових значень сенсibiliзації до компонентів алергенів, що сформували ендотипи АХ, залежно від фаз вірусної персистенції



та EBV-серонегативних хворих. Визначено, що саме в пацієнтів з АРп, АРі, БА на тлі активної фази EBV-інфекції порогові значення сенсibilізації відповідними алергенами мали нижчі показники ( $p < 0,05$ ).

За методом логістичної регресії розроблено прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АРп, АРі, БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції: для АРп - Phl p 1, Phl p 2, Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, (ксі-квадрат моделі становить 25,1;  $p < 0,001$ ), загальна точність моделі 86,5%; для АРі - Phl p 1, Phl p 2, Bet v 1, (ксі-квадрат моделі становить 14,8;  $p < 0,01$ ), загальна точність 75,0%; для БА - Phl p 1, Alt a 1, Fel d 1, Der p 23, (ксі-квадрат моделі становить 26,5;  $p < 0,001$ ), загальна точність 84,6%.

Прогностичну модель представлено на прикладі АРі. Спочатку встановлено, що мажорні компоненти Phl p 1, Phl p 2, Bet v 1 відповідали молекулярному ендотипу АРі у пацієнтів західних областей України (рис. 3).

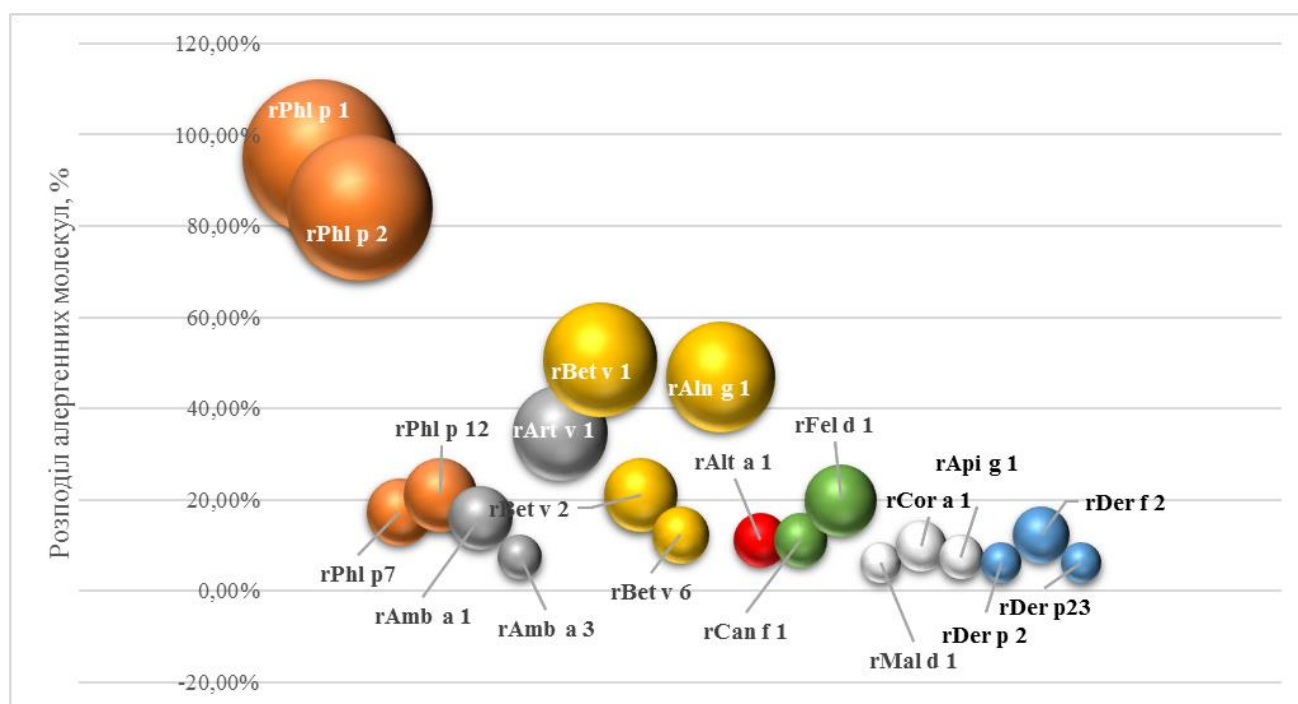


Рис 3. Молекулярний ендотип перебігу АР інтермітуючого в резидентів західних областей України

Оскільки мажорні компоненти Bet v 1 (береза) та Aln a 1 (вільха) належать до однієї родини білків PR10 і володіють перехресними властивостями, то для моделі взяли Bet v 1 – найбільш поширений за серед наших пацієнтів.

Порівняльний аналіз порогових значень сенсibilізації до відповідних алергенів продемонстрував, що в пацієнтів з АРі на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції вони були нижчі у 1,29 рази ( $p = 0,039$ ) для Phl p 1, у 1,29 рази ( $p = 0,039$ ) для Phl p 2 та у 1,73 рази ( $p = 0,019$ ) для Bet v 1 порівняно з латентною фазою EBV-інфекції та EBV-серонегативними (рис. 4).



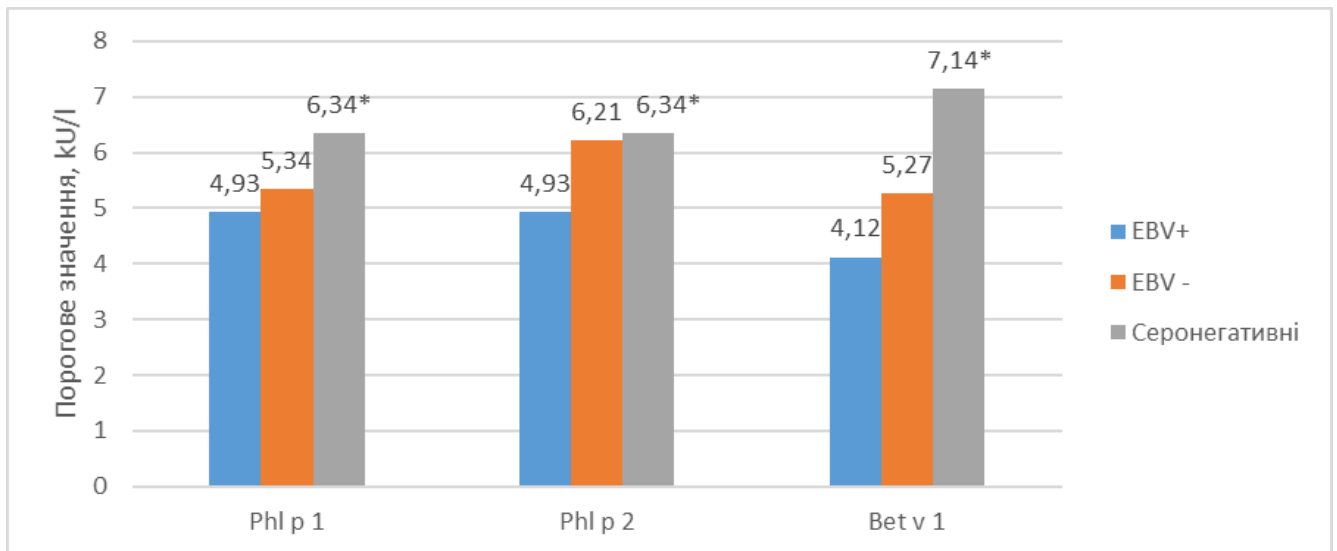


Рис 4. Порогове значення сенсibilізації до компонентів алергенів при АР інтермітуючому у різних фазах вірусної персистенції і EBV-серонегативних хворих

За методом логістичної регресії виокремлено три компоненти, що характеризують молекулярний ендотип АРi в пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції, що відображено в табл. 1.

Отримана модель є достовірною (ксі-квадрат моделі становить 14,8;  $p < 0,01$ ). R-квадрат Наделькеркса складає 0,367; загальна точність моделі становить 75,0%.

Таблиця 1

**Результати коефіцієнтів регресії щодо формування АР інтермітуючого**

№ з/п	Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії
1	Phl p 1	X1	1,12
2	Phl p 2	X2	2,45
3	Bet v 1	X3	2,54
4	Константа		-3,39

Таким чином, лінійне рівняння для визначення R має наступний вигляд:

$$R = 1,12 \cdot X1 + 2,45 \cdot X2 + 2,54 \cdot X3 - 3,39$$

З метою вивчення верифікативності алергодіагностики у 52 хворих на АХ проведено порівняльний аналіз результатів діагностики сенсibilізації до респіраторних алергенів, виконаної високостандартизованими екстрактами для шкірних проб і мультиплексних досліджень sIgE (МД). Підтверджено, що МД – високоточний метод виявлення екстрактів і окремих компонентів респіраторних алергенів (чутливість - 100% специфічність - 90%). За поєднаним порівнянням результатів тестів у групі дослідження встановлено для ШПТ чутливість 95,4% і специфічність 98,8% порівняно з ALEX-тестом, якщо результати останнього рахувати за 100% достовірності. Показано, що ШПТ - це точний метод діагностики респіраторних алергенів (Cohen's kappa > 0,81 для всіх груп

алергенів, за винятком пилку оливкового дерева, *Aspergillus fumigatus* і *Cladosporium herbarum* - 0,61-0,80). Розбіжності в оцінці позитивних результатів за класами сенсibilізації не перевищували 5,0%.

Кореляційний аналіз результатів, отриманих за двома методами, продемонстрував сильне пряме співвідношення з високою точністю  $p < 0,001$ , як в цілому, так і за окремими екстрактами алергенів ( $r = 0,942778$ ), (рис. 5).

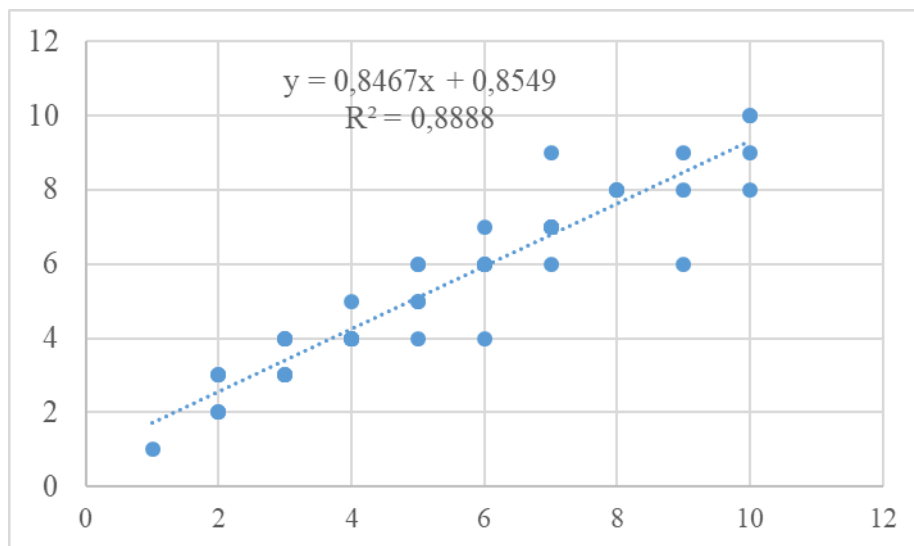


Рис 5. Аналіз кореляційного зв'язку між результатами мультиплексного визначення sIgE та шкірних прик-тестів (n=52)

Однією з причин розбіжностей, які ми отримали при оцінюванні позитивних результатів ШПТ за класами сенсibilізації, могла бути різна чутливість шкіри в досліджуваних пацієнтів на тлі хронічної EBV-інфекції. Проведено порівняльний аналіз результатів ШПТ за класами сенсibilізації у хворих на АХ з хронічною EBV-інфекцією в активній фазі (n=21), латентній фазі (n=23) і EBV-серонегативних осіб (n=8). Виявлено, що гіперергічна реактивність шкіри (4 клас/++++) частіше спостерігалась у хворих на АХ з активною фазою EBV-інфекції порівняно з латентною ( $p = 0,041$ ) і EBV-серонегативними особами ( $p = 0,037$ ).

**Дослідження впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АРі та БА залежно від фази вірусної персистенції.**

Оскільки активна фаза хронічної EBV-інфекції найчастіше була поширена серед пацієнтів з АРі (ДНК «+» - 43,6%) та БА (ДНК «+» - 47,9% осіб), то для виконання даного завдання обрали пацієнтів з цими АХ. Залежно від фаз вірусної персистенції хворі на АРі та БА були розподілені на підгрупи (див. матеріали та методи). На першому етапі дослідження впливу EBV на імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ вивчали шляхом визначення рівнів вірусних mRNAs (mir-BART-13, mir-BART-15) та mRNAs пацієнтів (mir-155, mir-146a).

Загалом у хворих на АРі та БА концентрація BART-13 була вищою в  $2,7 \cdot 10^4$  рази ( $p = 0,0001$ ) в активній фазі та в  $2,4 \cdot 10^3$  ( $p = 0,002$ ) - в латентній фазі

хронічної EBV-інфекції порівняно з контролем. На тлі хронічної EBV-інфекції концентрація BART-13 у хворих на БА виявилась вищою в активній фазі у  $2,9 \cdot 10^1$  рази ( $p=0,0001$ ), а в латентній фазі – в 3,33 рази ( $p=0,0052$ ), ніж у відповідних хворих на АРі. Концентрація miR-BART-15 також була підвищеною у хворих на АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, однак, статистично значима відмінність виявлена тільки між хворими на БА ( $p=0,0014$ ) і EBV-серонегативними хворими. У хворих на БА з активною фазою хронічної EBV-інфекції рівень miR-BART-15 у 5,30 рази більшим порівняно з хворими на БА в латентній фазі інфекції і відсутня достовірна різниця між відповідними хворими на АРі. В активній фазі хронічної EBV-інфекції вміст miR-BART-15 у хворих на БА був в 1,91 рази ( $p=0,01$ ), в латентній - у 2,99 рази ( $p=0,001$ ) вищим, ніж у відповідних хворих на АРі.

У пацієнтів з БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-BART-13 зворотно корелювали з показниками ОФВ1 ( $r=-0,391$ ) і мали пряму кореляцію з рівнями загального IgE ( $r=0,278$ ) і FeNO ( $r=0,287$ ), (рис. 6, 7).

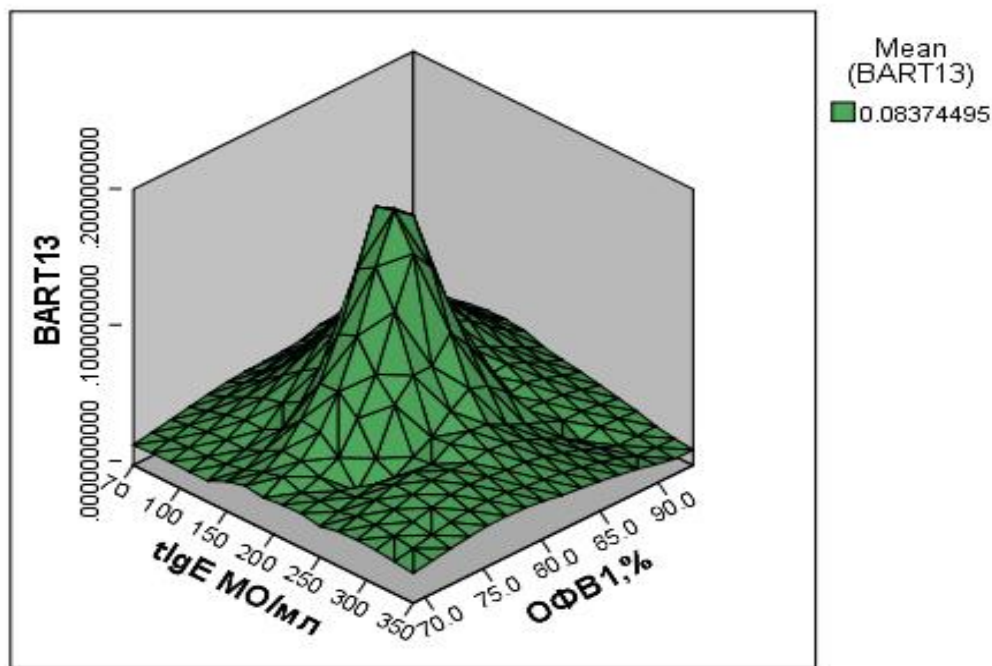


Рис 6. Кореляційні зв'язки miR-BART-13 з показниками загального IgE та ОФВ1 у хворих на БА на тлі активної фази EBV-інфекції

У нашому дослідженні підвищена концентрація miR-BART-13 і miR-BART-15 у хворих на АХ і, в першу чергу - БА з активною фазою EBV-інфекції, підтверджувала ймовірну участь вірусу в імунопатогенетичних механізмах алергічного запалення.

Визначена кореляція miR-BART-13 з показниками ОФВ1, FeNO та загального IgE у хворих на БА на тлі активної фази EBV-інфекції вказувала на можливість його використання як маркера тяжкості перебігу БА.

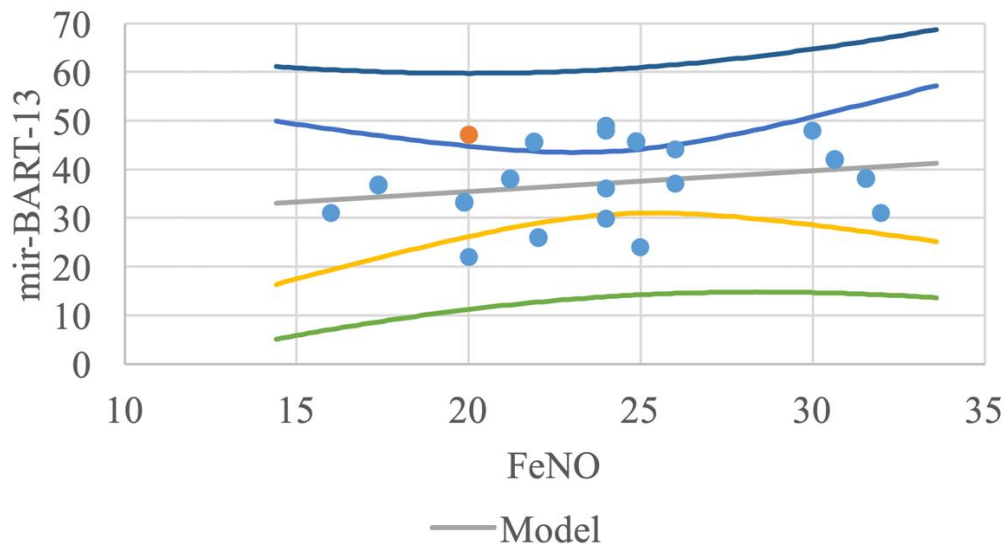


Рис 7. Кореляційні зв'язки miR-BART-13 з FeNO ( $r=0,287$ ,  $p=0,359$ ) у пацієнтів з БА на тлі активної фази EBV-інфекції

У хворих на АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація miR-155 була більшою ( $p<0,001$ ) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою і, відповідно - в 1,33 та 1,53 разів ( $p<0,001$ ) порівняно з EBV-серонегативними хворими. У хворих на АРі та БА з латентною фазою EBV-інфекції рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ( $p<0,001$ ). У хворих на АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні miR-146а були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів ( $p<0,01$ ) порівняно з серонегативними хворими на АРі та БА. Як у хворих на АРі, так і в хворих на БА була відсутня вірогідна різниця між рівнями miR-146а залежно від фази вірусної персистенції ( $p>0,05$ ).

MiR-155 і miR-146a відіграють антагоністичну роль у регуляції імунної відповіді, ініційованої Th2 клітинами (Okoye, 2014). Виявлені розбіжності рівнів miR-155 і miR-146a у хворих на АРі та БА очевидно пов'язані з персистенцією EBV у різних фазах, що опосередковано відображалось на імунопатогенезі алергічного запального процесу. Отримані нами результати співпадають з даними інших дослідників (O'Connell, 2010, RM Malmhall, 2014).

MiR-146a і miR-155, яким надають месенджерну роль у контролі над імунною відповіддю, особливо чутливі до багатьох запальних стимулів, зокрема, індукованих цитокінами (Yates LA, 2013; Malla B, 2017). Тому для вивчення впливу EBV на імунні механізми перебігу АХ залежно від фаз вірусної персистенції - наступним етапом нашої роботи було порівняння особливостей цитокінового профілю у зазначених вище групах хворих на АРі і БА.

Виявлено, що в хворих на АРі та БА незалежно від фази персистенції вірусу спостерігався дисбаланс цитокінового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, що проявлялись підвищеними рівнями IL-1 $\beta$  – відповідно, в 1,21 і 1,27 рази, IL-17 – відповідно, в 2,69 і 2,33 рази та зниженням вмісту IL-12 – відповідно, в 1,23 та 1,29 рази, IL-10 – відповідно, в 1,53 та 1,66 рази порівняно з EBV-серонегативними хворими ( $p<0,05$ ). Аналогічні

зміни рівня IL-10 й IL-17 спостерігалися у хворих на APi та БА з латентною фазою хронічної EBV-інфекції, а саме підвищення IL-17 – відповідно, в 1,85 і 1,69 рази та зниження IL-10 – відповідно, в 1,34 та 1,46 рази порівняно EBV-серонегативними особами ( $p < 0,05$ ). В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на БА концентрація IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на APi ( $p < 0,05$ ) і в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними особами. В активній фазі хронічної EBV-інфекції у хворих на APi встановлено менша в 1,24 рази концентрація IL-12, в 1,22 рази - IL-10 та вищий в 1,26 рази вміст IL-17 порівняно з хворими на APi в латентній фазі ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на APi та БА спостерігався дисбаланс цитокинового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, який характеризувався підвищеними рівнями IL-1 $\beta$ , IL-17 та зниженими рівнями IL-12 та IL-10 порівняно з EBV-серонегативними хворими. При цьому, у хворих на БА рівень IL-33 був вірогідно вищим порівняно з хворими на APi.

У хворих на APi та БА на тлі активної фази EBV-інфекції посилена продукція прозапального IL-1 $\beta$  через вплив на Th1 механізми – посилювала T- і NK-клітинний протівірусний захист, який, на жаль, був малоефективним і не стримував реплікацію вірусу, на що вказували підвищені рівні miR-BART-13 і miR-BART-15. Про пригнічення протівірусного захисту вказували й достовірно низькі рівні IL-12, який сприяє диференціації T-лімфоцитів на Th 1 типу, індукує продукцію IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  (I Meyts, 2016). У наших пацієнтів на тлі активної фази EBV-інфекції концентрації IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  були на рівні EBV-серонегативних хворих, що й підтверджувало попереднє заключення. Щодо IL-33, то підвищена його концентрація у пацієнтів з БА на тлі активної фази вірусної персистенції узгоджувалось з даними про важливу роль IL-33 як ключового ініціатора формування алергічного запального процесу, індуктора гіперреактивності та формування еозинофілії дихальних шляхів, ремоделювання легеневої тканини та потенціювання алерген-специфічних IgE (R Joulia, 2017, K Johansson, 2019). У пацієнтів обох підгруп на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції спостерігалось зниження рівня IL-10 - супресивного фактору запальних реакцій для підтримки імунної толерантності (JM Rojas, 2017), що в нашому випадку зворотно асоціювалось з більше вираженими клінічними проявами APi та БА на тлі активної фази вірусної персистенції.

Отримані нами дані свідчили, що EBV в активній фазі індукує дисбаланс цитокинового профілю, що потребує імуномодуючої корекції шляхом проведення протівірусної терапії.

Проведено аналіз взаємозв'язків рівнів miR-146a та miR-155 з концентрацією цитокинів у хворих на APi та БА на тлі активної і латентної фаз хронічної EBV-інфекції. На тлі активної фази EBV-інфекції як у пацієнтів з APi, так і з БА визначено зворотну кореляцію між miR-146a та IL-12 ( $r = -0,445$ ,  $r = -0,239$ , відповідно) (APi, рис. 8А, БА, рис. 8Б), окрім того, у хворих на БА - пряму кореляцію між miR-155 та IL-33 ( $r = 0,234$ ) (рис. 9). Виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між miR-155 і IL-33 у хворих на БА вказував на участь miR-155 в імунних механізмах перебігу БА на тлі активної

фази EBV-інфекції. У пацієнтів як з АРі, так і з БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції рівні miR-146a зворотно корелювали з концентрацією IFN- $\gamma$  (АРі,  $r=-0,335$  і БА,  $r=-0,198$ ). IFN- $\gamma$  відноситься до важливих медіаторів, що впливають на синтез IgE, відтак, низькі його рівні ймовірно сприяли формуванню гіпер-IgE синдрому, що ми спостерігали у хворих на АРі та БА.

Щодо антизапального miR-146a, то отримані нами як при АРі, так і при БА зворотні кореляції miR-146a з цитокином IL-12 в активній фазі хронічної EBV-інфекції, а з IFN- $\gamma$  в латентній фазі підтверджували його антизапальний функціональний вектор, що проявилось зниженням інтенсивності противірусного захисту, посиленням проліферації Th 2-го типу та асоціювалося у пацієнтів цих груп з тяжчим перебігом АРі та БА, особливо в активній фазі, порівняно з EBV-серонегативними хворими.

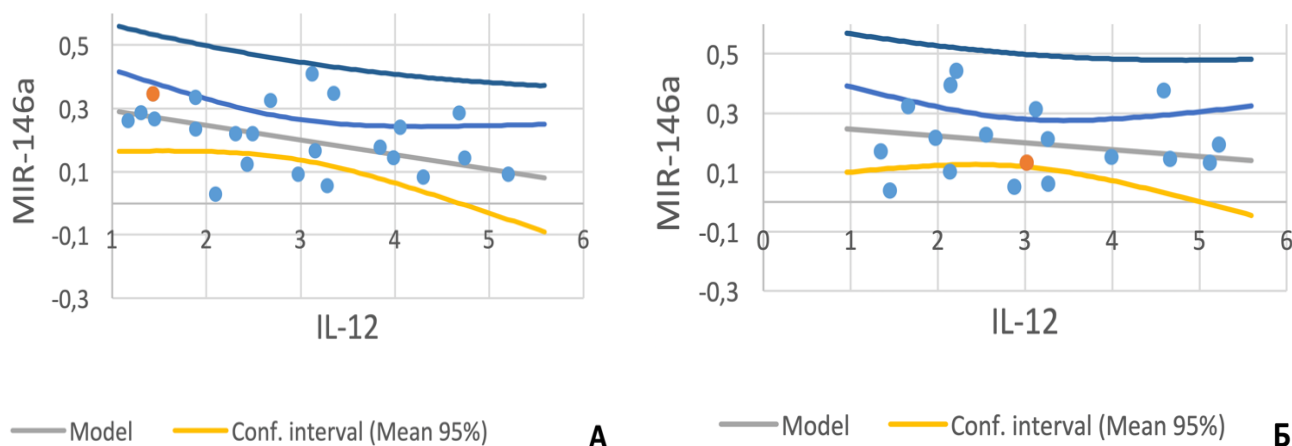


Рис 8. Кореляційний взаємозв'язок miR-146a з IL-12 у хворих на АРі ( $r=-0,445$ ,  $p=0,032$ ) (А) та БА ( $r=-0,239$   $p=0,048$ ) (Б) на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

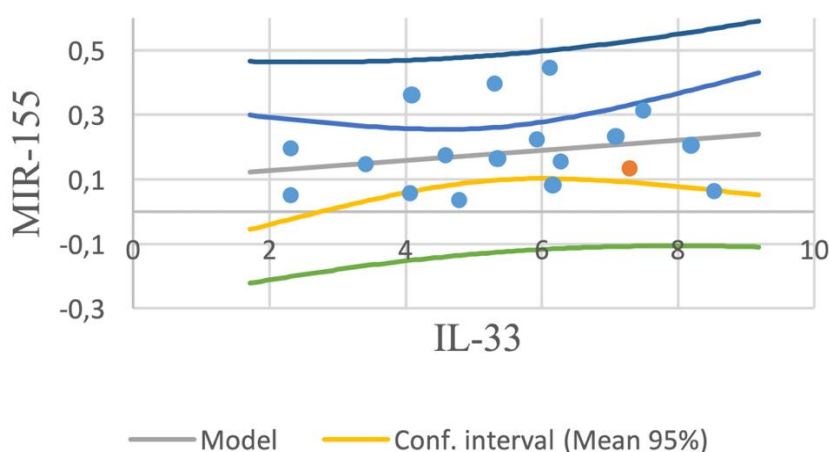


Рис 9. Кореляційний взаємозв'язок miR-155 з IL-33 ( $r=0,234$ ,  $p=0,044$ ) у хворих на БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції

AGEs можуть служити денситометричними маркерами окисного стресу та запалення при багатьох захворюваннях і їх ускладненнях (GD Lorenzo, 2013, K. Prasad, 2019). На третьому етапі для визначення впливу EBV на імунозалежні



механізми формування алергічного запального процесу, нами вирішено дослідити концентрацію AGEs у хворих на АХ залежно від фаз вірусної персистенції.

При дослідженні рівнів AGEs у хворих на АРі та БА визначено їх нижчі рівні порівняно з групою практично здорових осіб. Так, у хворих на АРі рівні загальних AGEs були нижчими в 2,39 рази на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції ( $p=0,0011$ ), у 2,03 рази – на тлі латентної фази ( $p=0,047$ ) і в 1,38 рази в EBV-серонегативних хворих на АРі ( $p=0,033$ ), порівняно зі здоровими особами (контроль). У хворих на БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції рівні загальних AGEs були нижчими в 14,8 разів, на тлі латентної фази - в 12,3 рази та в 3,43 рази в EBV-серонегативних хворих на БА ( $p=0,00001$ ), порівняно зі здоровими особами (контроль).

Статистично значущої різниці між групами хворих на АРі та БА не виявлено. Ми прийшли до висновку, що зменшення рівнів AGEs у сироватці крові хворих як на АРі, так і на БА очевидно пов'язане зі зв'язуванням їх з відповідними рецепторами (RAGE) на клітинах альвеолярного епітелію, слизової оболонки носової порожнини тощо. Така взаємодія супроводжується гіперпродукцією кисневих радикалів, активацією NF- $\kappa$ B, індукцією експресії та вивільненням прозапальних цитокінів IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-33, що призводить до пошкодження клітин і в науковій літературі описується як «стрес AGE-RAGE» (N. Ahmed, 2020). Активація NF- $\kappa$ B є молекулярною основою запального процесу в нижніх дихальних шляхах, зокрема, при БА (І. Кайдашев, 2011-2012).

Проведено дослідження кореляційних зв'язків між рівнями AGEs і цитокінами IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-33 у групах дослідження залежно від фаз вірусної персистенції.

Визначено: на тлі активної фази EBV-інфекції у хворих на БА - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-33 ( $r=-0,404$ ) та IL-17 ( $r=-0,364$ ) (рис. 10А, Б), у пацієнтів з АРі - зворотну кореляцію AGEs з рівнем IL-17 ( $r=-0,478$ ) (рис. 11).

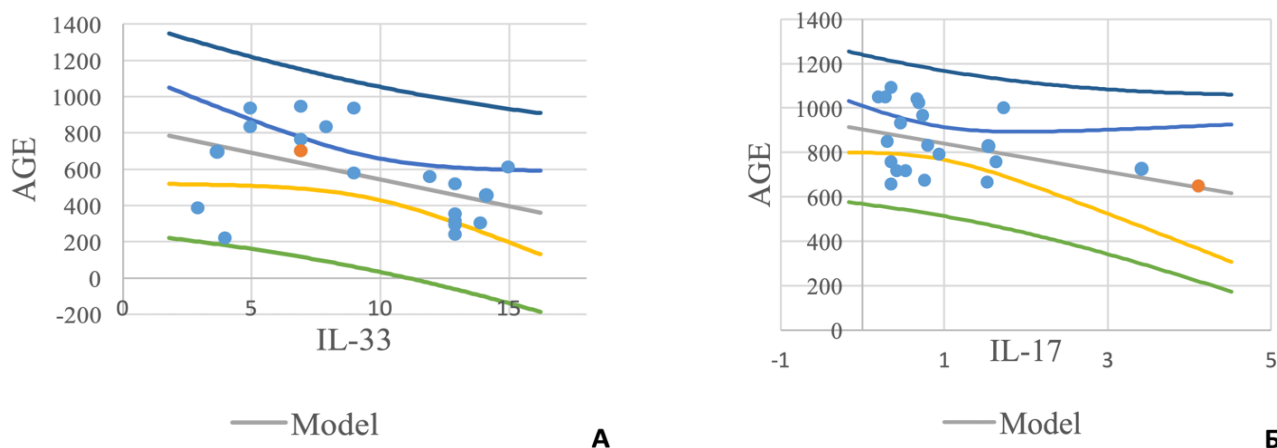


Рис 10. Кореляційний взаємозв'язок AGEs з IL-33 (А:  $r=-0,404$ ,  $p=0,049$ ) та AGEs з IL-17 (Б:  $r=-0,364$ ,  $p=0,032$ ) у хворих на БА з активною фазою EBV-інфекції

Отримані результати опосередковано вказували на наявність «стресу AGE-RAGE» у пацієнтів з АРі та БА, тобто – формування більш тяжких тканинних порушень на тлі активної фази вірусної персистенції, що підтверджувало участь

вірусу в активній фазі у механізмах алергічного запального процесу. Щодо  $\text{TNF-}\alpha$  то, незважаючи на його вищі рівні у пацієнтів як з АРі, так і з БА на тлі активної порівняно з латентною фазами хронічної EBV-інфекції, кореляції між AGEs і  $\text{TNF-}\alpha$  в обох групах були дуже слабкої сили ( $r=0,154$  і  $r=0,359$ , відповідно).

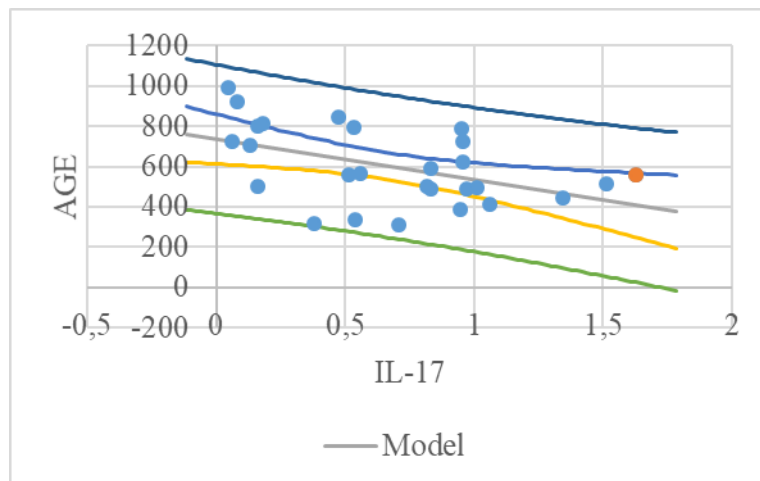


Рис 11. Кореляційний взаємозв'язок AGEs з IL-17 ( $r=-0,478$ ,  $p=0,012$ ) у хворих на БА з активною фазою EBV-інфекції

**Дослідження ефективності імуномодуючої противірусної терапії та алерген-специфічної імунотерапії у хворих на АРі та БА.** Оскільки серед хворих на АРі та БА були особи з активною фазою хронічної EBV-інфекції і симптомами вторинних імунних порушень, а також отриманими попередньо доказами впливу EBV в активній фазі на імунні та імунозалежні механізми перебігу цих АХ, то відповідним пацієнтам (АРі - 32 осіб, БА - 20 осіб) перед АСІТ проведено курс імуномодуючої противірусної терапії інозин пранобексом. Визначено, що після 3-х місяців приймання інозин пранобексу у пацієнтів з АРі спостерігалась регресія скарг на загальну слабкість на 56,2%, швидку втомлюваність на 46,9%, болі голови та запаморочення на 62,5%, болі в м'язах і суглобах на 40,7%, тривалий субфебрилітет на 56,2%, болі та першіння в горлі на 59,4%, ( $p<0,001$ ) та інших. Загалом, противірусна терапія терміном 3 місяці у пацієнтів з АРі довела клінічну ефективність – 71,9%. Подібні результати ми спостерігали у пацієнтів з БА, в яких лікування інозин пранобексом продемонструвало клінічну ефективність – 65,0%. Ми також виявили тенденцію до зменшення чи нормалізацію ( $p=0,013$ ) рівня загального сироваткового IgE у 27,3% хворих на АРі та в 21,7% у хворих на БА; підвищення рівнів IL-12, IL-10 і IFN- $\gamma$  ( $p<0,05$ ), нормалізацію цитотоксичних клітин ( $\text{CD8}^+$ ,  $\text{CD16}^+/\text{56}^+$ ) і тенденцію до нормалізації  $\text{CD19}^+$  -лімфоцитів.

Після курсу притивірусної терапії ми спостерігали відсутність пацієнтів з реплікацією вірусу в крові ( $p=0,154$ ) та достовірне зменшення кількості хворих з реплікацією EBV у слизовій на 36,5% ( $p<0,001$ ), а в слині - на 57,7% ( $p<0,001$ ), що вказувало хорошу противірусну ефективність (74,1%).

На тлі вираженого зменшення клінічних проявів EBV-асоційованих набутих імунних порушень можна вважати, що 30 (63,5%) пацієнтів з АХ



перейшли в латентну фазу хронічної EBV-інфекції: хворих на АРі – 19 осіб, хворих на БА – 11 осіб.

На заключному етапі хворі на АРі та БА проходили курс АСІТ. Проведено порівняльну оцінку ефективності та безпечності АСІТ у 82 хворих на АРі ( $n=44$ ), БА ( $n=38$ ). Зауважимо, що в кожную із груп дослідження входили пацієнти з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в латентній фазі, пацієнти з латентною фазою після курсу противірусної терапії і EBV-серонегативні хворі. Контрольну групу склали 28 відповідних пацієнтів з АРі ( $n=20$ ) та БА ( $n=8$ ) на тлі латентної фази EBV-інфекції, які отримували лише медикаментозну терапію (контроль). Відповідно до способу введення алерговакцини, хворих на АРі та БА поділили на групи: хворі на АРі (23 осіб) та БА (22 осіб), які отримували СЛІТ, хворі на АРі (21 осіб) та БА (16 осіб) - отримували СКІТ. Попередньо, за результатами МД щодо сенсibilізації до мажорних і мінорних компонентів респіраторних алергенів проведено прогнозування ефективності АСІТ: для 75 (91,4%) хворих - ймовірна висока ефективність (сенсibilізація лише до мажорних алергенів), а для 7 (8,60%) осіб – середня (сенсibilізація до мажорних і мінорних алергенів).

Клінічну ефективність СЛІТ і СКІТ оцінювали за даними показників ВАШ у динаміці лікування – через 6, 12, 24 і 36 місяців. Проводили оцінку верхніх (назальних і неносових симптомів – для пацієнтів з АРі) і нижніх (симптомів БА) клінічних проявів. Визначено позитивні зміни показників ВАШ у хворих з АРі та БА на СЛІТ і СКІТ вже через 6 місяців терапії ( $p<0,05$ ) з найвищою регресією симптомів після 36 місяців лікування, (рис. 12-14). Між групами пацієнтів з АРі та БА на СЛІТ і СКІТ достовірної різниці у показниках ВАШ на усіх етапах оцінювання не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

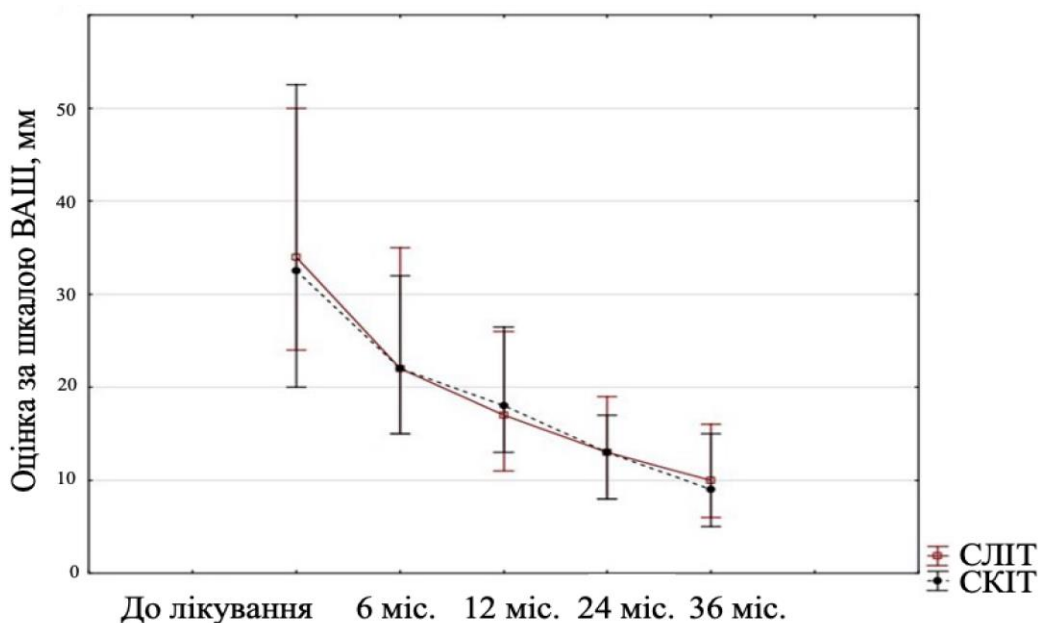


Рис 12. Результати оцінки верхніх назальних симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з АРі, які отримували СЛІТ ( $n=23$ ) і СКІТ ( $n=21$ )

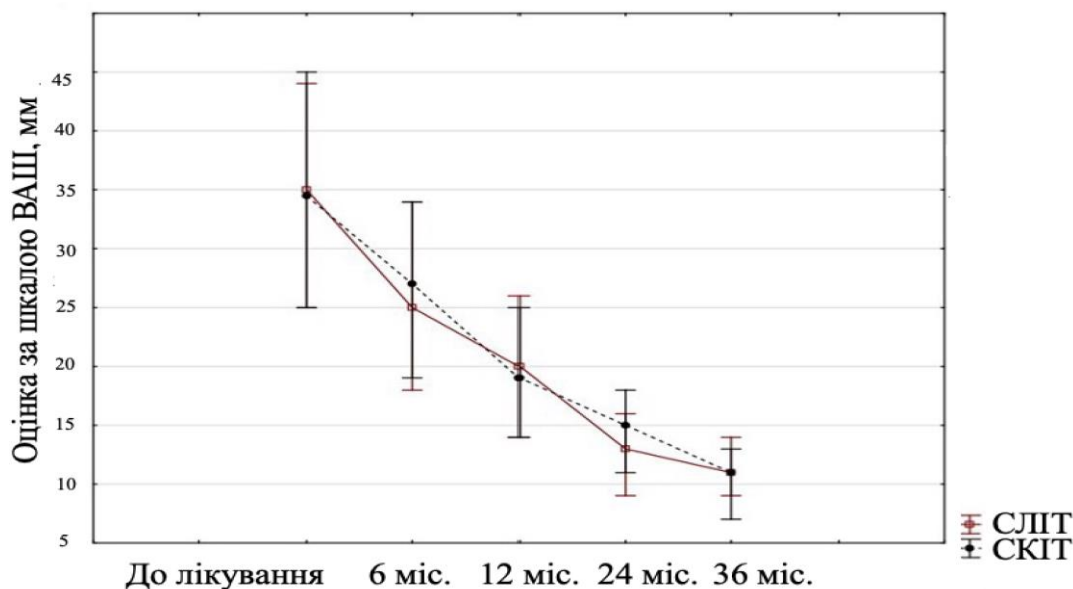


Рис 13. Результати оцінки верхніх неносових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з АРі, які отримували СЛІТ (n=23) і СКІТ (n=21)

Про ефективність АСІТ у пацієнтів з БА додатково свідчили результати інструментальних досліджень: до початку АСІТ середні показники ОФВ1,% складала  $(66,1 \pm 2,44\%$  та  $68,4 \pm 1,53\%)$ , то після 36 місяців –  $75,8 \pm 4,8\%$  ( $p=0,034$ ) та  $71,4 \pm 3,9\%$  ( $p=0,028$ ) (при СЛІТ і СКІТ, відповідно); показники FeNO: до лікування –  $27,3 \pm 5,4$  та  $27,5 \pm 4,8$ , а після 3-х років терапії –  $19,7 \pm 6,2$  ( $p=0,034$ ) і  $18,9 \pm 3,3$  ( $p=0,041$ ) (при СЛІТ і СКІТ, відповідно). Додатковим доказом ефективності лікування було й те, що хворі на БА відмічали зменшення кратності приймання чи доз препаратів базової терапії.

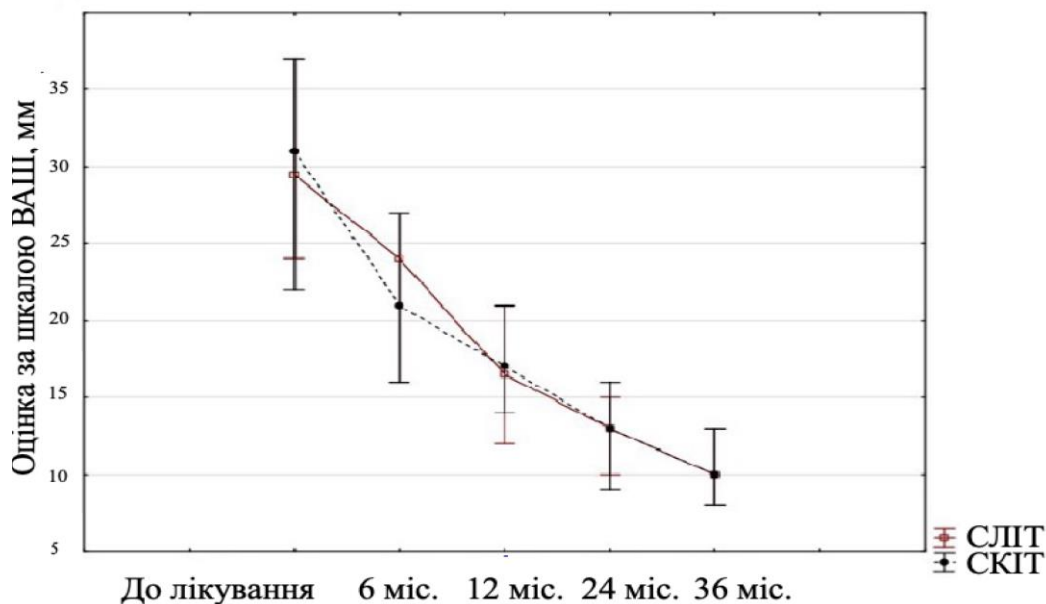


Рис 14. Результати оцінки нижніх симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з БА, які отримували СЛІТ (n=22) і СКІТ (n=16)

Визначено, що пацієнти з АРі та БА, відповідно, у 82,6% і 81,8% при СЛІТ, у 76,1% і 81,3% при СКІТ оцінили перенесення терапії як «добра переносимість». Інші пацієнти з АРі та БА оцінили перенесення терапії як «дуже

хороша». За весь час спостереження не було зареєстровано системних реакцій; локальні побічні реакції типу А спостерігалися на етапі збільшення дози у 8,69% хворих на АРі та 9,09% хворих БА при СЛІТ і в 13,0% пацієнтів з АРі та в 12,5% хворих на БА при СКІТ. Важливим фактором ефективності 3-х річного курсу АСІТ було зменшення частоти ГРЗ в ендемічний період року в пацієнтів з БА в 3,34 рази ( $p=0,004$ ) і хворих на АРі в 3,70 ( $p=0,019$ ) разів.

Зважаючи на відсутність різниці клінічної ефективності при СЛІТ і СКІТ ми об'єднали пацієнтів у групи АСІТ і порівняли результати лікування з контрольною групою (рис. 15-17).

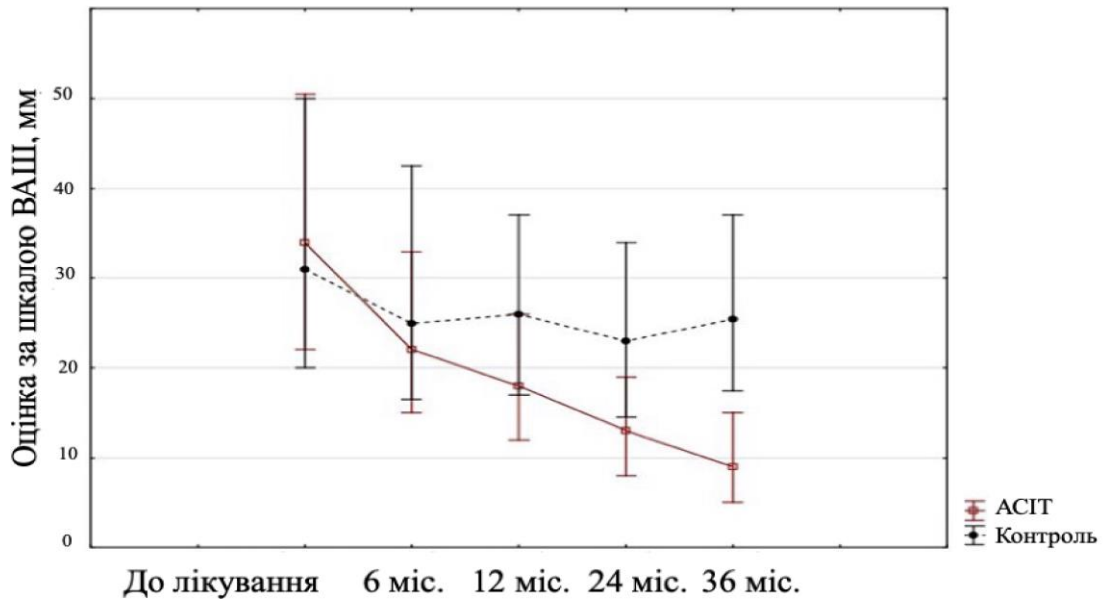


Рис 15. Результати оцінки верхніх назальних за шкалою ВАШ у пацієнтів з АРі, які отримували АСІТ ( $n=44$ ) і контрольної групи ( $n=20$ )

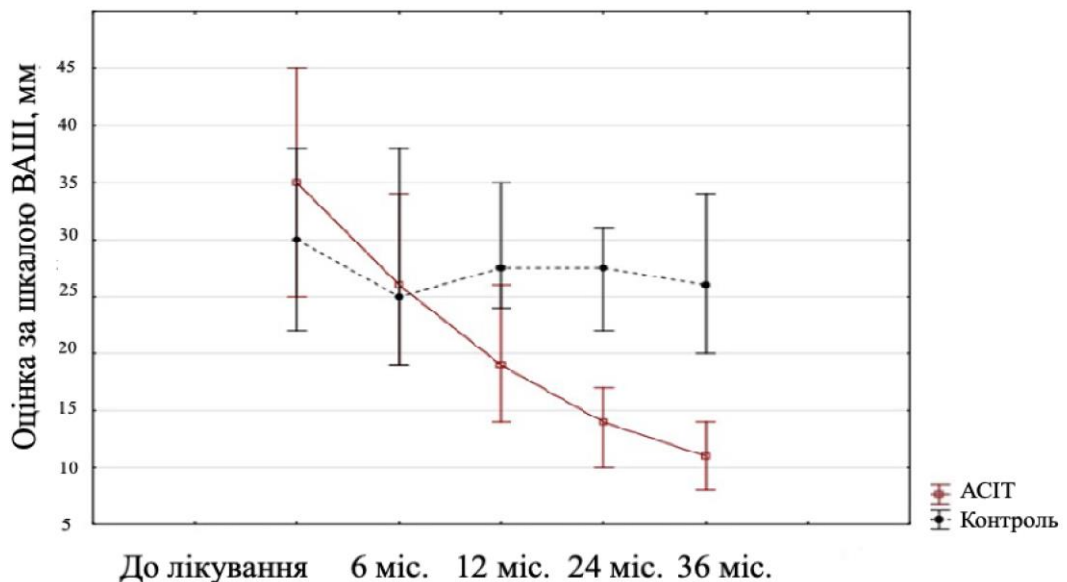


Рис 16. Результати оцінки верхніх неносових симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з АРі, які отримували АСІТ ( $n=44$ ) і контрольної групи ( $n=20$ )

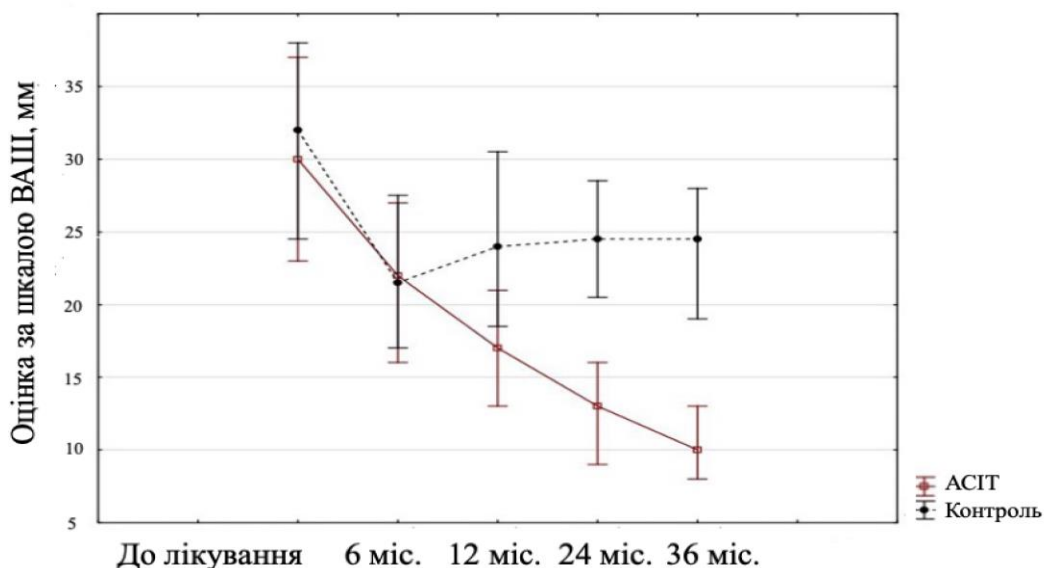


Рис 17. Результати оцінки нижніх симптомів за шкалою ВАШ у пацієнтів з БА, які отримували АСІТ (n=38) і контрольної групи (n=8)

Визначено, що на 6 місяці лікування у пацієнтів як з АРі, так і з БА різниці при оцінюванні верхніх назальних, неносових і нижніх симптомів між групою АСІТ і пацієнтами на медикаментозній терапії не було. Починаючи з 12 місяця лікування, виявлено вірогідну різницю між показниками ВАШ при оцінці всіх перелічених симптомів, яка була особливо виражена між групами порівняння після 3-х річного курсу терапії. У пацієнтів з АРі та БА проведено порівняльний аналіз ефективності АСІТ за показниками комбінованої оцінки, табл. 2. За три роки лікування у групах пацієнтів на АСІТ виявлено зниження показників загальної оцінки симптомів, оцінки медикаментозних потреб та, відповідно – комплексної оцінки. Стосовно пацієнтів контрольної групи, то впродовж трьох років дослідження вони регулярно приймали препарати базової терапії, а 53,6% хворих відзначили збільшення кратності чи доз препаратів.

Таблиця 2

**Результати комбінованої оцінки ефективності АСІТ у пацієнтів з АРі та БА**

Параметри оцінки	АРі, (n=44)			БА (n=38)		
	До лікування	Після 3-х років	p	До лікування	Після 3-х років	p
Загальна оцінка симптомів, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	2,5 (2,3;2,7)	0,7 (0,5;1,0)	0,0053	2,5 (2,3;2,6)	0,6 (0,5;0,9)	0,0041
Медикаментозна оцінка, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	2,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,0024	2,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,0021
Комплексна оцінка симптомів + Медикаментозна оцінка, Me (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	4,7 (4,5;5,5)	1,8 (1,0;2,5)	0,0026	4,6 (4,5;5,5)	1,7 (1,0;2,5)	0,0023

Визначені результати підтверджували дані, отримані при оцінюванні за ВАШ. Це вказувало на можливість використання комбінованої оцінки ефективності АСІТ як альтернативи оцінюванню за ВАШ.

Оцінку показників якості життя у пацієнтів з АРі проводили на підставі MiniRQLQ до лікування, після 1-го та 3-го років АСІТ і порівнювали з даними пацієнтів на медикаментозній терапії (контроль, 20 осіб).

У пацієнтів групи АСІТ виявлено покращення більшості показників якості життя як після 1-го ( $p < 0,05$ ), так і 3-го років лікування ( $p < 0,01$ ), а в 6 (11,7%) пацієнтів із полісенсibiliзацією показники «практичні проблеми» та «інші симптоми» покращились лише після 3-х років лікування ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів контрольної групи після 1-го року також спостерігалась позитивна динаміка більшості показників ( $p < 0,01$ ). Однак, після 3-х років терапії покращення показників якості життя не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Ми також очікували отримати у хворих на АСІТ статистично значуще зниження ІЛ-33, однак відповідних результатів не спостерігали, що не співвідносилось з даними інших досліджень (CA Hunter, 2016, S Vigne, 2017, SM Zhao, 2020).

Проведено дисперсійний однофакторний аналіз рівнів ІЛ-33 залежно від діагностованих АХ через 3 роки АСІТ. Виявлено, що в хворих на БА за три роки АСІТ рівень цього цитокіну мав лише тенденцію до зниження і був вищим, ніж у пацієнтів з АРі ( $F(3,161)=5,0093$ ,  $p=0,00240$ ), що асоціювалось з легким ступенем клінічних проявів БА і зменшенням випадків загострень, ніж до лікування. Даними пацієнтам рекомендовано продовжити АСІТ ще терміном до 4-5 років.

Дослідження ефективності АСІТ за рівнем загального ІgЕ (ІФА) проводили у 40 пацієнтів з АРі та 22 пацієнтів з БА. За період лікування виявлено зниження рівнів цього показника з  $323,6 \pm 156,5$  МО/л до  $219,2 \pm 80,8$  МО/л,  $p=0,001$ . Кількість хворих на АРі з підвищеним рівнем ІgЕ зменшилась на 15,0%, однак у 45,0% осіб значення цього показника залишались вище фізіологічного рівня.

Подібні дані отримані і в пацієнтів з БА. До проведення АСІТ у 15 (68,2%) хворих на БА був підвищений рівень ІgЕ, а після терапії спостерігався в 11 (50,0%) хворих. Отримані результати вказували на недоцільність використовувати динаміку загального ІgЕ для моніторингу ефективності АСІТ.

Дослідження ефективності АСІТ за рівнем sIgE до мажорних компонентів Phl p1, Bet v 1, Der f 2, Der f1, Der p 1 Der p 2 до і після 3-х років лікування проводили в 12 осіб, з них 75,0% пацієнтів з БА. Виявили зменшення рівня sIgE до усіх компонентів КДП: для Der p 1 ( $p=0,016$ ), Der p 2 ( $p=0,016$ ), Der f 1 ( $p=0,008$ ), Der f 2 ( $p=0,031$ ), компонентів трав і дерев: Phl p 1 ( $p=0,031$ ), Bet v 1 ( $p=0,016$ ).

Згідно рекомендацій ЕААСІ (2017) у даної групи пацієнтів проведено оцінку ефективності АСІТ за показниками співвідношення sIgE/ІgЕ до та після 3-х років лікування. Виявили зниження показників sIgE/загального ІgЕ для компонентів Der p 1 ( $p=0,035$ ), Der f 1 ( $p=0,045$ ), Bet v 1 ( $p=0,041$ ) лише у пацієнтів з моносенсibiliзацією до КДП і дерев.

На підставі результатів проведених досліджень був розроблений алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції (рис. 18).

Удосконалена таким чином система діагностики і терапії хворих на АРі та БА опирається на науково доведені дані впливу хронічної EBV-інфекції, особливо, в активній фазі на імунні та імунозалежні механізми формування та перебігу АРі та БА.

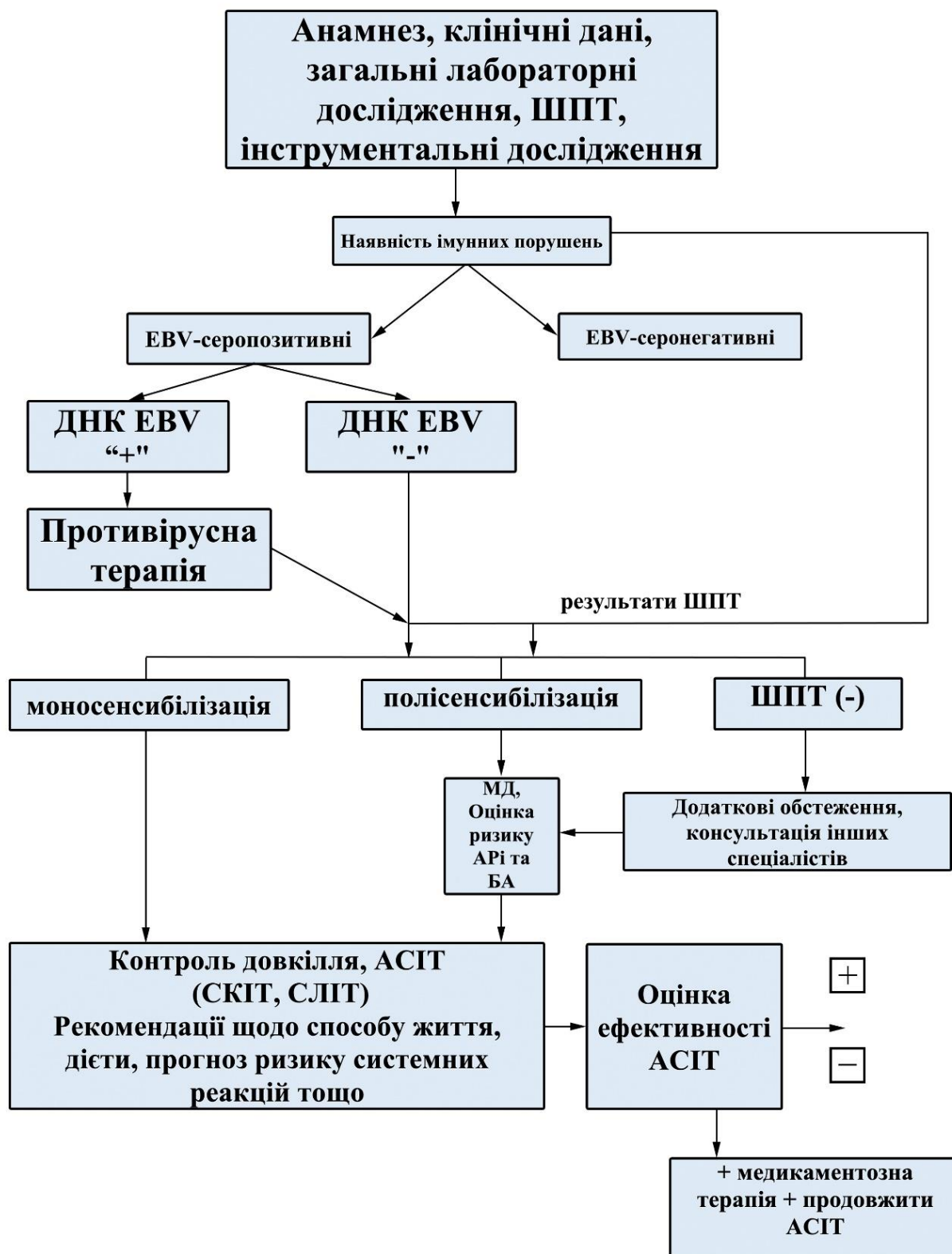


Рис 18. Алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції.

## ВИСНОВКИ

Формування імунної відповіді при хронічній EBV-інфекції є складним, багатокомпонентним процесом, на різних етапах якого порушується гуморальна та клітинна кооперація, що може ускладнювати перебіг АХ і зменшувати ефективність їх лікування. У дисертаційній роботі запропоновано шляхи вирішення актуального наукового завдання імунології та алергології, що полягає у визначенні впливу EBV на імунні та імунозалежні механізми розвитку та перебігу АХ, оптимізації діагностичної тактики хворих на АХ з використанням мультиплексного визначення специфічних IgE та стандартизованих екстрактів для шкірних тестів і включенням імунологічних та молекулярно-генетичних маркерів EBV, а також корекції терапевтичних підходів шляхом застосування імуномодуючої терапії перед проведенням АСІТ.

1. Поширеність хронічної EBV-інфекції серед хворих на АХ становила 89,6%, з них в активній фазі – 48,9%, більшою мірою серед жінок (56,9%), мешканців сільської місцевості (69,1%), частіше у 3,22 рази в осіб з ускладненим алергічним анамнезом. У хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції виявлені клінічні та імунологічні прояви вторинних імунних порушень і більше виражений симптомокомплекс, характерний для АХ: при БА - в 1,77 рази частіше прояви утрудненого дихання, в 1,48 разів – кашлю; в 1,17 разів еозинофілія в крові, при АР - в 1,19 разів частіше підвищений рівень еозинофілів у назоцитогамі. Кількість хворих з підвищеним рівнем загального IgE порівняно з хворими на тлі латентної фази вірусної персистенції була більша в 1,41 рази.

2. На підставі результатів мультиплексного визначення специфічних IgE сформовані молекулярні профілі хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції західних областей України, порівняльний аналіз яких продемонстрував подібність за більшістю компонентів алергенів, за винятком частішої ( $p < 0,05$ ) поширеності серед пацієнтів Львівської області мажорного компоненту домашніх тварин (Fel d 1), а в пацієнтів інших західних областей – частіше мажорних компонентів цвілевих грибків (Alt a 1), КДП (Der p 11) і мінорних компонентів злакових трав (Phl p 7, Phl p 12). Молекулярний профіль сільського населення характеризувався частішою ( $p < 0,05$ ) поширеністю компонентів злакових трав і бур'янів (Phl p 2, Phl p 1, Art v 1), цвілевих грибків (Alt a 1) і КДП (Der p 1, Der p 11) порівняно з мешканцями міст, у яких частіше ( $p < 0,05$ ) виявлена сенсibilізація до компонентів домашніх тварин (Fel d 1).

3. На основі аналізу молекулярних профілів виокремлено регіональні молекулярні ендотипи перебігу різних нозологій АХ, створено прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АХ на тлі активної фази EBV-інфекції: для АР персистуючого - Phl p 1, Phl p 2, Der f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, загальна точність 86,5%,  $p < 0,001$ ; для АР інтермітуючого - Phl p 1, Phl p 2, Bet v 1, загальна точність 75,0%,  $p < 0,01$ ; для БА - Phl p 1, Alt a 1, Fel d 1, Der p 23, загальна точність 84,6%,  $p < 0,001$ .

4. Порівняльний аналіз діагностики сенсibilізації до респіраторних алергенів *in vivo* (ШПТ) та *in vitro* (мультиплексне визначення sIgE) продемонстрував для багатокомпонентного тесту - високу точність визначення



екстрактів і компонентів респіраторних алергенів (чутливість - 100% специфічність - 90%), для ШПТ відносно екстрактів алергенів за тестом *in vitro* чутливість складала 95,4%, специфічність 98,8%. Визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між результатами алергодіагностики за двома методами як в цілому, так і за окремими екстрактами алергенів ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,942778$ ). Показано, що виконання ШПТ високостандартизованими екстрактами доцільно для першочергової скринінгової діагностики сенсibilізації респіраторними алергенами, а мультиплексне визначення sIgE слід проводити за вибіркоким принципом для уточнення алергенних компонентів, особливо пацієнтам з полісенсibilізацією. При виконанні ШПТ гіперергічна реактивність шкіри частіше виявлена у хворих на АХ з активною фазою вірусної персистенції порівняно з латентною ( $p = 0,379$ ) і EBV-серонегативними хворими ( $p = 0,204$ ).

5. Вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу APi та БА був більше виражений в активній фазі хронічної EBV-інфекції порівняно з латентною: в активній фазі вірусної персистенції виявлені вищі рівні вірусних miR-BART-13 ( $p < 0,01$ ) і miR-BART-15, причому рівень BART-15 у хворих на БА був в 1,91 рази вищим ( $p = 0,01$ ), ніж у відповідних хворих на APi. Рівень BART-13 у хворих на БА в активній фазі був вищим у  $2,9 \cdot 10^1$  рази ( $p = 0,0001$ ) порівняно з хворими на APi та зворотно корелював з показниками ОФВ1 ( $r = -0,391$ ) і прямо корелював з рівнями загального IgE ( $r = 0,287$ ).

6. У хворих на APi та БА вплив EBV на імунозалежні механізми перебігу цих АХ проявлявся різновекторними змінами рівнів miR-155 і miR-146a залежно від фаз вірусної персистенції. У хворих на APi та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції концентрація прозапальної miR-155 була більшою ( $p < 0,001$ ) відповідно у 71,6 і 81,3 разів порівняно з латентною фазою та відповідно в 1,33 та 1,53 разів ( $p < 0,001$ ) порівняно з EBV-серонегативними хворими. Натомість, у хворих з латентною фазою рівень miR-155 був, відповідно в 42,9 і 55,8 разів меншим порівняно з EBV-серонегативними ( $p < 0,001$ ). У хворих на APi та БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі рівні антизапальної miR-146a були вищими відповідно в 2,39 і 2,71 рази, а в латентній - відповідно в 2,15 і 2,46 разів порівняно з серонегативними хворими ( $p < 0,01$ ).

7. У хворих на APi та БА незалежно від фази персистенції вірусу виявлено дисбаланс цитокинового профілю з більш значущими змінами на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції, що проявлялись підвищеними рівнями IL-1 $\beta$  – відповідно, в 1,21 і 1,27 рази, IL-17 – відповідно, в 2,69 і 2,33 рази та зниженням вмісту IL-12 – відповідно, в 1,23 та 1,29 рази, IL-10 – відповідно, в 1,53 та 1,66 рази порівняно з EBV-серонегативними хворими ( $p < 0,05$ ) і супроводжувались зворотною кореляцією miR-146a з IL-12 (APi,  $r = -0,445$  і БА,  $r = -0,239$ ). У хворих на БА концентрація IL-33 була вищою в 1,24 рази порівняно з хворими на APi та в 1,28 разів порівняно з EBV-серонегативними хворими ( $p < 0,05$ ), виявлена пряма кореляція miR-155 з IL-33 ( $r = 0,234$ ). У хворих на APi та БА з латентною фазою EBV-інфекції зміни цитокинового профілю були менше виражені та проявлялись підвищенням IL-17 – відповідно, в 1,85 і 1,69 рази та зниженням IL-10 – відповідно, в 1,34 та 1,46 рази порівняно EBV-



серонегативними особами ( $p < 0,05$ ); рівень miR-146a зворотно корелював з IFN- $\gamma$  (AP,  $r = -0,335$  і БА,  $r = -0,198$ , відповідно).

8. У всіх хворих на APi та БА порівняно зі здоровими особами рівні AGEs у сироватці крові були нижчими: відповідно, у 2,39 рази та в 14,8 разів в активній фазі, в 2,03 рази та в 12,3 разів в латентній фазі хронічної EBV-інфекції, в 1,38 рази та в 3,43 рази в EBV-серонегативних хворих. На тлі активної фази хронічної EBV-інфекції у хворих на БА рівень AGEs зворотно корелював з рівнем IL-33 ( $r = -0,404$ ) та IL-17 ( $r = -0,364$ ), а в пацієнтів з APi – з рівнем IL-17 ( $r = -0,478$ ), що опосередковано вказувало на формування «стресу AGE-RAGE».

9. Проведення 3-х місячного курсу протівірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси в імунокомпрометованих осіб з APi та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції продемонструвало клінічну (відповідно - 71,9% та 65,0%), протівірусну (74,1%) та імунологічну ефективність. АСІТ у хворих на APi та БА з латентною фазою хронічної EBV-інфекції продемонструвала високу ефективність, на що вказували: регресія клінічних симптомів за критеріями ВАШ і комбінованої оцінки; покращення якості життя за MiniRQLQ ( $p < 0,01$ ); профілактична ефективність (зменшення в 3,70 рази при APi та в 3,34 рази при БА випадків ГРЗ); добра переносимість у 82,6% і 81,6% випадках, відповідно; безпечність (по 10,8% випадків локальних реакцій типу А при APi та БА) і зниження рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів ( $p < 0,05$ ).

10. На підставі отриманих даних щодо впливу EBV, особливо в активній фазі вірусної персистенції, на імунні та імунозалежні механізми розвитку і перебігу АХ, був сформований покроковий алгоритм ведення пацієнтів з APi та БА на тлі хронічної EBV-інфекції, що включає оптимізовану систему діагностики з урахуванням імунологічних та молекулярно-генетичних маркерів EBV, проведенням ШПТ високостандартизованими екстрактами респіраторних алергенів, а при потребі та для визначення груп ризику формування AP і БА – мультиплексне визначення sIgE, а також пропонує шлях досягнення ефективності алерген-специфічної імунотерапії з попереднім проведенням курсу імуномодуючої терапії хворим на APi та БА на тлі активної фази вірусної персистенції.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності сімейних лікарів, лікарів-алергологів, клінічних імунологів, пульмонологів, інфекціоністів, отоларингологів, дерматологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з різними АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

1. Для вдосконалення надання медичної допомоги хворим на АХ запропоновано обстеження пацієнтів на наявність EBV-інфекції за визначенням антитіл VCA IgG, VCA IgM і EBNA IgG та проведення ПЛР у трьох біологічних середовищах.

2. Для скринінгової діагностики АХ рекомендовано виконання ШПТ з використанням екстрактів респіраторних алергенів, стандартизованих за головними алергенними білками.

3. У випадку полісенсibiliзації (за ШПТ) чи латентної сенсibiliзації, а також для високоточного вибору алерговакцини та прогнозування ефективності АСІТ, доцільно за вибіркоким принципом проводити мультиплексне визначення sIgE.

4. На підставі визначення регіональних особливостей молекулярного профілю причинних алергенів запропоновано молекулярно-прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АРп, АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції, що дозволить на ранніх стадіях формування АХ впровадити профілактичні заходи, призначити протівірусну та алерген-специфічну імунотерапію.

5. При виконанні ШПТ - враховувати наявність більшої кількості проявів гіперчутливості шкіри у хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції для попередження хибнопозитивних реакцій.

6. Для діагностики тяжкості імунозалежного запального процесу і корекції лікування, особливо хворим на БА, запропоновано дослідження динаміки рівнів AGEs – як маркерів тканинних порушень.

7. У хворих на АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою визначення показів для проведення протівірусної терапії перед АСІТ рекомендовано проводити визначення рівнів miR-155, miR-146a, IL-1 $\beta$  IL-17 IL-33, IL-10, IL-12.

8. Хворим на АРі та БА рекомендовано дослідження рівнів вірусних miR-BART-13 і miR-BART-15 як ранніх маркерів активної фази хронічної EBV-інфекції. У пацієнтів з БА на тлі активної фази EBV-інфекції з метою прогнозування тяжкості перебігу хвороби, вчасної корекції лікування показано дослідження динаміки рівнів miR-BART-13.

9. Перед проведенням АСІТ імунікомпрометованим хворим на АРі та БА на тлі активної фази EBV-інфекції рекомендовано проводити 3-х місячний курс протівірусної терапії інозин пранобексом у дозі 50 мг/кг маси тіла, що довело ефективність алерген-специфічної терапії, незалежно від способу введення алерговакцини.

10. Для моніторингу ефективності АСІТ незалежно від способу введення алерговакцини запропоновано комплексну систему оцінювання, в яку входять суб'єктивні пацієнта: критерії ВАШ, комбіновані критерії (оцінка симптомів і медикаментозних потреб), критерії якості життя і визначення рівнів sIgE до мажорних компонентів алергенів.

11. У пацієнтів з БА на тлі полісенсibiliзації рекомендовано визначення співвідношення sIgE/IgE і рівнів IL-33 до та після трьохрічної АСІТ для рекомендацій щодо тривалості терапії.

12. Доведено, що визначення окремого показника - рівня загального IgE не доцільно використовувати для первинного скринінгу хворих на АРі та БА без проведення специфічних алергодосліджень та для моніторингу ефективності АСІТ.

13. Для оптимізації діагностичної і терапевтичної тактики ведення пацієнтів з АРІ та БА на тлі хронічної EBV-діагностики запропоновано покроковий алгоритм.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Наукові праці у наукових фахових виданнях України:*

1. Чоп'як ВВ, Зубченко СО, Пасічнюк ІП. Аналіз поширеності гіпер-IgE-синдрому серед практично здорових осіб юнацького віку. Вісн проблем біології і медицини. 2014;3(1(110)):380–6. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

2. Зубченко СО, Горбаль НМ. Особливості перебігу мікст-герпесвірусних інфекцій. Проблеми військ охорони здоров'я [зб. наук. пр.]. 2015;44(2):148–52. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення і систематизування, написання статті).*

3. Зубченко СО, Юр'єв СД. Оцінка діагностичних критеріїв у пацієнтів з різними клініко-лабораторними проявами сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу та прогнозування ефективності алерген-специфічної імунотерапії на підставі алергокомпонентної діагностики. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015;2:96–106. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

4. Чоп'як ВВ, Зубченко СО, Потьомкіна ГО. Гіпер-IgE-синдром у практиці лікаря-алерголога та імунолога. Астма та алергія. 2016;2:16–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення і систематизування, написання статті).*

5. Зубченко СО, Юр'єв СД, Ликова МА. Компонентний підхід до диференційної діагностики «небажаних» реакцій на продукти харчування. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2016;4(56):116–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз анамнестичних і клінічних даних, статистична обробка даних, написання статті).*

6. Гаріб В, Зубченко С, Чоп'як В, Гаєвська В, Гаєвський В. Молекулярний огляд сенсibiliзації до пилку бур'янів і можливості його клінічного запровадження в Україні для вибору оптимальної алергоімунотерапії. Журн вушних, носових і горлових хвороб. 2016;6:28–41. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

7. Зубченко СО, Чоп'як ВВ. Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами. Львів клін вісн. 2018;4(24):14–20. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення, спостереження і робота з пацієнтами, створення баз даних, статистична обробка, написання статті).*

8. Зубченко СО, Маруняк СР. Оцінювання якості життя пацієнтів із пилковою алергією до та після курсу сублінгвальної імунотерапії. Патологія.

2018;2(43):201–15. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141395. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, спостереження і робота з пацієнтами, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).* (Web of Science).

9. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОВ. Сучасний підхід до діагностики та алерген-імунотерапії пацієнтів з весняним полінозом. Зб наук пр співробітників НМАПО ім П Л Шупика. 2018;32:385–96. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначення лікування і спостереження в динаміці за пацієнтами, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

10. **Zubchenko SO**, Sharikadze O. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patients of the Central and Western regions in Ukraine [Internet]. Світ медицини та біології. 2018;4(66):56–62. [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/analysis-of-sensitization-features-to-weed-pollen-and-efficacy-of-allergen>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, написання статті та підготовки до друку).* (Scopus).

11. **Zubchenko SO**, Chopyak VV, Havrylyuk AM, Potemkina GO, Lomikovska MP. Investigation of miR-BART 13 and 15 in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Світ медицини та біології. 2019;15(2(68)):54–60 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2019-02/7820> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх обговорення, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).* (Scopus).

12. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Особливості синтезу ІЛ27 та ІЛ33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній і латентній фазах. Актуал проблеми транспорт медицини. 2019;1(55):92–9. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

13. **Зубченко СО**, Кріль ІЙ, Чопяк ВВ. Дослідження патогенезу алергічного запального процесу за участю цитокінів ІЛ17 та ІЛ23 у пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. Астма та алергія. 2019;4:31–6. doi: 10.31655/2307-3373 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

14. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОМ, Охотнікова ОМ, Єрмоменко ГВ, Білоус ВМ, Бездітко ТВ. Регіональні особливості сенсibilізації та ефективність сублінгвальної імунотерапії при алергії до бур'янів в Україні. Укр журн медицини, біології та спорту. 2019;4(5(21)):135–141. doi: 10.26693/jmbs04.05.135 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, призначення лікування і аналіз результатів дослідження, написання статті).*

15. **Зубченко С**, Чопяк В, Колінковський О, Юр'єв С, Шарікадзе О. Порівняльний аналіз альтернативних методів діагностики профілю сенсibilізації пацієнтів Західного регіону України. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;3:45–59. *(Здобувачем проведено аналіз літературних*

даних, виконання тестів *in vivo*, створення баз даних, статистична обробка, написання статті).

16. **Зубченко СО**, Маруняк С, Ломіковська М. Дослідження впливу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції на рівень експресії miR-146A та miR-155 у пацієнтів з алергопатологією. Укр журн медицини, біології та спорту. 2019;4(20):77–83. doi: 10.26693/jmbs04.04.077 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

17. **Зубченко СО**. Особливості експресії miR-146a та miR-155 у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Актуал проблеми транспорт медицини. 2020;4(62):51–6. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612873>

18. **Зубченко СО**. Особливості синтезу кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. Вісн морської медицини. 2020;4(89):62–71.

19. **Зубченко СО**. Дослідження ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічним ринітом. Актуал проблеми сучас медицини: Вісн Укр мед стоматол акад. 2020;20(4(72)):48–53. doi: 10.31718/2077-1096.20.4.48.

20. **Зубченко СО**, Гайдучок ІГ, Юр'єв СД, Чопяк ВВ. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2020;3-4:71–9. doi:10.37321/immunology.2020.3-4-08 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, призначено лікування, написання статті).*

#### **Наукові праці у провідних наукових виданнях інших держав:**

21. **Zubchenko SO**, Yuryev SD. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic. Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med. 2015;21(4):153–60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

22. **Zubchenko SO**, Yuryev SD. Allergy to pets: differential approaches to selection of AIT prescription with due account of component studies. J Med Dent Sci Res. 2016;4:29–35. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

23. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Вплив герпесвірусних інфекцій на формування алергопатології. East Eur Sci J. 2016;10:15–20. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні літературних даних, аналіз і систематизування даних власних досліджень, статистична обробка даних, написання статті).*

24. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Маруняк СР. Молекулярна алергодіагностика як метод диференційного підходу до вибору алергоімунотерапії при алергії на домашніх тварин. Sci Educ New Dimen: Nat Tech Sci. 2016;4(10(91)):21–8. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних,*

їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).

25. **Zubchenko S**, Chopyak V, Gubska O, Yuryev S, Pineda F. Peculiarities of allergy to tree pollen and approaches to diagnosis and allergen immunotherapy in patients – residents of Lviv region. IJES. 2017;6(9):78–83. doi: 10.9790/1813-0609017883. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

26. **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S, Moskovento O. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens. J Med Sci Clin Res. 2017;5(9):28311–16. doi: 10.18535/ijmscr/v5i9.157. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, призначено лікування, статистична обробка даних, написання статті).*

27. Sharikadze O, **Zubchenko S**, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathy formation [Internet]. Georgian Med News. 2018;(280-281):90–94 [cited 2019 June 07]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204102/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).* (Scopus).

28. **Zubchenko S**, Maruniak S, Sharikadze O. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy [Internet]. Wiad Lek. 2019;72(3):391–4 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050986/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, призначено лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).* (Web of science).

29. **Zubchenko S**, Potemkina G, Havrylyuk A, Lomikovska M, Sharikadze O. Analysis of the level of cytokines with antiviral activity in patients with allergopathology in active and latent phases of chronic persistent Epstein-Barr infection [Internet]. Georgian Med News. 2019;4(289):158–62 [cited 2019 Sept 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215899/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті).* (Scopus).

30. **Zubchenko S**, Marunyak S, Yuriev S, Sharikadze O. Peculiarities of miR-146a and miR-155 expression in patients with allergopathy in combination with chronic Epstein-Barr virus infection in latent and active phases [Internet]. Georgian Med News. 2019;5(290):69–73 [cited 2019 Nov 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322518/> *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті).* (Scopus).

31. **Zubchenko S**, Potemkina G, Chopyak V, Lishchuk-Yakymovych K. Correlation between miR-146a and miR-155 levels and concentration of cytokines in patients with allergopathy in chronic persistence of Epstein-Barr virus infection. J Educ Health Sport. 2019;9(10):230–245. doi: 10.5281/zenodo.3520935. *(Здобувачем*

проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, статистична обробка даних, написання статті).

32. Duda, L., Okhotnikova, O., Sharikadze, O., **Zubchenko, S.** Comparative analysis of prevalence of the most common allergy diseases in children of the kyiv region (ukraine) [Internet]. Georgian Med News. 2019;6(291):53–58 [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418731/> (*Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, статистична обробка даних*). (Scopus).

***Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

33. **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО. Клініко-імунологічні особливості перебігу герпесвірусних інфекцій в імунокомпрометованих осіб. В: Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями. Матеріали наук-практ конф; 2015 Лист 2; Харків. Харків: Нац ун-т терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2015. С. 222. (*Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез*).

34. **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО. Роль молекулярної діагностики у пацієнтів з алергією на кліщі домашнього пилу (клінічний випадок перехресної харчової алергії). В: Матеріали 14<sup>го</sup> з'їзду ВУЛТ: VI конгресу пд-сх Європейського мед форуму; 2015; Одеса. Одеса; 2015. С. 328. (*Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез*).

35. **Zubchenko SO.** The role of molecular diagnostics for patients with allergy to mites of the house dust. Food allergy training course. In: El Escorial [abstr.]; 2015 Sep 24-26; Madrid. Madrid; 2015. P. 27.

36. **Zubchenko S**, Chopyak V. Association of viral infections with allergic manifestations in adults. В: Матеріали міжнар наук конгресу EAACI; 2016 Jun 11-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 453. (*Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез*).

37. **Zubchenko SO**, Lomikovska MP. Effectiveness of molecular diagnostics in the context of polyvalent sensitization. In: 4<sup>th</sup> European Congress of Immunology; 2016 Oct 13-15; Vienna. Vienna; 2016. P. 99. (*Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез*).

38. **Зубченко СО**, Потьомкіна ГО, Ломіковська МП. Дослідження асоціативних зв'язків хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в стадії реплікативної активності у пацієнтів з алергопатологією. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 10–11. (*Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач і проведенні дослідження, статистична обробка результатів, написання тез*).

39. **Зубченко СО**, Ліщук-Якимович ХО, Гаєвська ВЮ, Пукаляк РМ. Імунодефіцитні порушення пов'язані з герпесвірусною інфекцією 4,5,6 типів у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини. В: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій. Матеріали наук-практ конф; 2016 Лист 23-24; Київ. Київ; 2016. С. 13.

*(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

40. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії пацієнтів з алергією до кота. В: Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті. Матеріали наук-практ конф; 2016 Бер 18-19; Одеса. Одеса; 2016. С. 36–39. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

41. **Zubchenko S**, Maruniak S. Approaches to molecular diagnosis of allergy to pollen of weeds [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):805 [cited 2020 March 20]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).

42. **Зубченко СО**, Маруняк СР. Підходи до молекулярної діагностики алергії до пилку бур'янів. В: Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали наук-практ конф, присвяч 60-річчю ТДМУ; 2017 Черв 14; Тернопіль. Тернопіль; 2017. С. 195–6. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

43. **Зубченко СО**. Сенсibilізація до ясеня у хворих на алергічний риніт та бронхіальну астму. В: Нові досягнення в імунології та алергології. Матеріали наук-практ конф; 2017 Трав 22; Київ. Київ; 2017. С. 23.

44. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Мазур МВ. Компонентний підхід до діагностики випадків харчової анафілаксії у пацієнтів з пилковою алергією. В: 16<sup>й</sup> з'їзд ВУЛТ. Матеріали наук-практ конф; 2017 Жов 1; Кам'янець-Подільський; Кам'янець-Подільський; 2017. С. 206–207. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

45. **Zubchenko S**, Chopyak V, Garib V, Alcover J, Yureiv S. Diagnosis and treatment of allergic patients to tree pollen in Lviv region, Ukraine [Internet]. Allergy. 2017;72(103 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 Jun 17-21; Helsinki, Finland):804 [cited 2020 March 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13249> *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).* (**Web of science**).

46. **Zubchenko S**. Molecular approach to optimal choice of specific immunotherapy of patients with sensitization to weed pollen allergens [Internet]. In: Allergy Asthma Clin Immunol. Abstr of 11<sup>th</sup> Intern Conference; 2017 Sep 6-7; Edinburgh. Edinburgh; 2017. P. 73.

47. **Зубченко С**. Особливості молекулярних профілів пацієнтів з алергією – мешканців міста Львова і Львівської області. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2018;54(2):60–66. doi: 10.25040/ntsh2018.02.060.

48. **Zubchenko S**, Lomikovska M, Lishchuk-Yakymovych K. Peculiarities of the Epstein-Barr virus prevalence among patients with pollen allergy [Internet].



Allergy. 2018;73(105 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2017 May 26-30; Munich, Germany):583 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13539> (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез). (Web of science).

49. **Зубченко СО**, Маруняк СР, Юр'єв СД, Головин РР. Особливості діагностики алергії до кліщів домашнього пилу. В: Імунологія та алергологія: наука і практика. Матеріали III нац конгресу з імунології, алергології та імуноореабілітації; 2018 Квіт 17-19; Дніпро. Дніпро; 2018. С. 34–35. (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).

50. **Zubchenko S**, Lomikovska M, Chopyak V. Respiratory allergy and herpesvirus infections of the 4<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> types. In: 5 years INUNIMAI and 4<sup>th</sup> Training for Trainers of International Network of Universities for Molecular Allergology and Immunology [abstr]; 2018 Feb 21-23; Vienna, Austria. Vienna; 2018. P. 56. (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).

51. **Zubchenko S**, Maruniak S, Sharikadze O. Ragweed sensitization in allergic patients in the Western and Central parts of Ukraine: diagnosis and efficacy of sublingual immunotherapy. In: XIV days of pollen allergy in Krakow. Biodiversity, scientific conference [abstr]; 2018 May 18-19; Krakow. Krakow; 2018. P. 45. (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).

52. **Zubchenko S**, Sharikadze O. Clinical and Laboratory features of patients with allergopathology on the background of chronic Epstein-Barr virus infection. In: 2<sup>nd</sup> European Congress on Vaccines and Allergy [abstr]; 2019 July 11-12; Prague. Prague; 2019. P. 32. (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).

53. Yuriev SD, Chopyak VV, Gashinova EM, Kasianenko H, Goncharuk S, Marushko I, **Zubchenko S**, Sharikadze O, Bezdetko T, Moskovenko O, Kolesnikova O Molecular profile of patients with allergopathology in different regions of Ukraine by the results of ALEX investigation [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):629 [cited 2019 Jul 08]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961> (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез). (Web of science).

54. Sharikadze OV; Kolesnikova OL; Moscovenko OD; Yuriev SD; Marushko IV; **Zubchenko SO**; Tarinskaya OL Clinical case of urticaria, accompanied by multiple cross sensitization to pan-allergen tropomyosin, confirmed with multiplex allergy test ALEX [Internet]. Allergy. 2019 Jun 1-5;74(106):493 [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961>. (Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез). (Web of science).

55. **Zubchenko S.** Cytokine profile of patients with allergopathy in active and latent phases of chronic Epstein-Barr viral infection [Internet]. Allergy. 2019;74(106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2019 June 01-05; Lisbon, Portugal):280 [cited 2020 Jun 05]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13961> (**Web of science**).

56. Yuriev S, Kurchenko A, **Zubchenko S**, Tsaryk V, DuBuske LM. Diagnostic features of house dust mite sensitization [Internet]. An Allergy Asthma Immunol. 2020;125(5):S20 [cited 2021 Jan 05]. Available from: <https://eposterslive.com>. *(Здобувачем сформульовані задачі і проведено дослідження, статистична обробка результатів, написання тез).*

**Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:**

57. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, **Зубченко СО**, Юр'єв СД. Оцінка клініко-імунологічних та алергокомпонентних критеріїв для проведення ефективної алерген-специфічної імунотерапії у пацієнтів з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу. Інф лист №31-2016; Київ, МОЗ; Протокол № 22 від 05.02.16. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, призначення лікування, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, оформлення і написання інф. листа).*

58. **Zubchenko S**, Chopyak V. Role of molecular studies in diagnostics of patients with pollen allergy. Мед науки. 2018;52(1):39–45. doi: 10.25040/ntsh2018.04. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, їх систематизування, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

59. Чоп'як ВВ, **Зубченко СО**, Ломіковська МП, Пшенична ІВ. Молекулярна імунологія та алергологія [метод розробка]. Львів: Нео Друк; 2018. 134 с. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, оформлення і написання 8 розділу).*

60. **Зубченко СО**, Шарікадзе ОВ, Охотнікова ОМ. Ефективність алергенімуноотерапії хворих на пилову алергію Центрального і Західного регіонів України з урахуванням особливостей їх сенсibiliзації. Лікар справа. 2019;1-2(1150):23–8. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, написання статті).*

61. **Зубченко СО**, Чоп'як ВВ, Юр'єв СД, Губська ОЮ, Маруняк СР. Аналіз ефективності алергоімуноотерапії у пацієнтів з алергією до пилку дерев. ScienceRise: Medical science. 2017;8:35–41. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, клінічне спостереження в динаміці, статистична обробка даних, призначення лікування, написання статті).*

62. **Зубченко СО**, Юр'єв СД, Чоп'як ВВ. ALEX2®: нові можливості багатокомпонентного дослідження в алергології. Клін імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020;2(123):26–30. *(Особистий внесок здобувача: участь в аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написання статті).*

63. Zubchenko SO, Gamian A, Havrylyuk AM, Kril IY, Chopyak VV. Advanced glycation end-products as novel biomarkers of eosinophil-derived lung inflammatory diseases [literature review]. Мед перспективи. 2020;25(4):99–106. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221245. (*Особистий внесок здобувача: участь у пошуку та аналізі літературних даних, підготовка статті до друку*) (**Web of science**).

## АНОТАЦІЯ

**Зубченко С. О. Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих.** - На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 - імунологія та алергологія – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

У дисертації наведено вирішення актуального наукового завдання імунології та алергології - вивчення впливу вірусу Епштейна-Барр на імунні та імунозалежні механізми перебігу АХ, оптимізація діагностичної та терапевтичної тактики ведення хворих на АХ на тлі хронічної EBV-інфекції.

Серед 365 хворих на АХ поширеність EBV-інфекції була 89,6%, з них в активній фазі – 48,9%. У хворих на АХ на тлі активної фази EBV-інфекції виявлені прояви вторинних імунних порушень і більше виражені клініко-діагностичні ознаки гіперреактивності. У хворих на АХ західних областей України визначено регіональні особливості сенсibilізуючого профілю алергенів, молекулярні ендотипи різних нозологій АХ, на підставі яких створені молекулярні прогностичні моделі персоніфікованого ризику формування АР персистуючого, АР інтермітуючого та БА на тлі активної фази EBV-інфекції. Показано, що проведення ШПТ високостандартизованими екстрактами - це точний метод діагностики сенсibilізації до респіраторних алергенів з чутливістю – 95,4% і специфічністю – 98,8% відносно багатокомпонентних досліджень. Доведена участь EBV в імунних та імунозалежних механізмах перебігу АРі та БА, що більшою мірою виражена у пацієнтів з активною фазою хронічної EBV-інфекції за дисбалансом цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-33, IL-17, IL-12, IL-10 і підтверджувалась кореляційними взаємозв'язками IL-12 з miR-146a; IL-33 з miR-155; AGEs з IL-33, IL-17; miR-BART-13 з показниками ОФВ1, FeNO, загального IgE. Продемонстрована висока ефективність курсу імуномодуючої противірусної терапії у пацієнтів з АРі та БА на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції перед АСІТ, що продемонструвало ефективність останньої незалежно від способу введення алерговакцини. Запропоновані суб'єктивні та імунологічні маркери моніторингу ефективності АСІТ. Розроблено алгоритм ведення пацієнтів з АРі та БА на тлі хронічної EBV-інфекції.

**Ключові слова:** алергічні хвороби, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, miR-BART-13, miR-BART-15, miR-155, miR-146a, AGEs, цитокіни, молекулярний профіль сенсibilізації, противірусна терапія, алерген-специфічна імуноterapia.

## ABSTRACT

**Zubchenko S.O. Allergic diseases and chronic Epstein-Barr virus infection: pathogenesis, diagnostic approaches and therapeutic tactics of patient management.** – Manuscript.

Thesis for obtaining a scientific degree of Doctor of Medical Sciences by specialty 14.03.08 “Immunology and Allergology”, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

This thesis focuses on advancement in studying the effect of Epstein-Barr virus (EBV) on the immune and immune-dependent mechanisms of allergic diseases, optimization of diagnostic and therapeutic tactics for patients with allergic diseases and chronic EBV-infection.

Thus, 858 individuals, the residents of western oblasts in Ukraine (Lviv, Ternopil, Volyn, Ivano-Frankivsk) were examined randomly with prior stratification for the presence of allergic symptoms.

Based on anamnestic and clinical data, findings of general laboratory, cytological, instrumental, and specific allergic investigations, different allergic diseases were diagnosed in 365 individuals. It has been determined that among patients with allergic disease the incidence of EBV-infection constituted 89.6%, including an active phase - 48.9%. Patients with allergic diseases and active phase of EBV-infection compared to patients with allergic diseases and a latent phase of chronic EBV- infection were prone to having 1.77 times more frequently such symptoms as breathing difficulty, cough - 1.48 times; eosinophilia in the blood - 1.17 times, eosinophilia in the nasocytogram 1.19 times and hyper-IgE syndrome 1.41 times. EBV-associated secondary immune disorders were also diagnosed in patients with allergic diseases and the active phase of EBV-infection.

Regional features of sensitizing profile based on the multiplex determination of sIgE (ALEX-test) in patients with allergic diseases living in the western regions of Ukraine were identified and a comparative analysis was performed depending on the patients' place of residence (Lviv and other oblasts of western Ukraine, urban / rural). Regional and molecular endotypes of different nosologies of allergic diseases were distinguished as well as threshold values of sensitization with regard to causative allergens. Molecular-prognostic models of personalized risk of persistent allergic diseases development (86.5%,  $p < 0.001$ ), intermittent allergic diseases (75.0%,  $p < 0.01$ ), BA (84.6%,  $p < 0.001$ ) have been identified for the patients with the active phase of EBV-infection.

Comparative analysis of respiratory allergens diagnostics in vivo (SPT) and in vitro (multiplex determination of sIgE) demonstrated high accuracy of extracts and components determination of respiratory allergens when applying a multicomponent test (sensitivity - 100% specificity - 90%), with SPT in vitro sensitivity constituted 95.4%, specificity 98.8%. A strong direct correlation between the results of allergodiagnostics by two methods and by individual allergens extracts ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.942778$ ) was determined. When applying SPT, skin hyper reactivity was more often found in the patients with allergic diseases and the active phase of virus comparing to the patients with the latent phase ( $p = 0.379$ ) and EBV-seronegative patients ( $p = 0.204$ ).

The presence of EBV in immune and immune-dependent development mechanisms as well as in the course of AR intermittent (ARi) and BA has been proven, which was more pronounced in patients with the active phase of chronic EBV-infection. When studying mir-BART 13, mir-BART 15, mir-146a and mir-155 in patients with ARi and BA depending on the phases of chronic EBV-infection it was found that patients with the active phase of viral persistence had higher levels of miR-155, miR-146a compared with those in the latent phase and with EBV-seronegative individuals. The concentration of miR-BART-13 was higher in patients with BA and the active phase of EBV-infection compared to the latent phase,  $p < 0,01$  and it was reversely correlated with FEV1 ( $r = -0,391$ ) and directly correlated with total IgE levels ( $r = 0.278$ ) and FeNO ( $r = 0.287$ ).

Increased levels of IL-1 $\beta$ , IL-17, decreased levels of IL-12 and IL-10 were recorded in patients with ARi and BA with active phase of chronic EBV-infection compared with EBV-seronegative individuals; reverse correlation of IL-12 (Ari,  $r = -0.445$  and BA,  $r = -0.390$ ). In patients with BA, the concentration of IL-33 was 1.24 times higher than in patients with ARi and 1.28 times higher than in EBV-seronegative patients ( $p < 0.05$ ), a direct correlation of miR-155 with IL-33 ( $r = 0.234$ ). Higher levels of IL-17 and lower levels of IL-10 were detected in patients with the latent phase of chronic EBV-infection compared to EBV-seronegative individuals, and reverse correlation of mir-146A with IFN- $\gamma$  (Ari,  $r = -0.335$  and BA,  $r = -0.198$ ). It has been established that in all patients with ARi and BA, AGEs levels in blood serum were lower in comparison with healthy individuals. In patients with BA and ARi in active phase of chronic EBV infection, the level of AGEs reverse correlated with the IL-33 (BA,  $r = -0.404$ ) and IL-17 (BA,  $r = -0.364$ , ARi,  $r = -0.304$ ).

Expediency of antiviral therapy in patients with ARi, BA and active phase of EBV-infection prior to implementation of AIT have been justified and its clinical, antiviral and immunological efficacy has been proven.

High efficacy of AIT irrespective of administration method (sublingual or subcutaneous) has been shown, which was confirmed by regression of clinical symptoms according to VAS criteria, combined assessment of symptoms and medication assessment; improvement of quality of life; prophylactic efficacy (decrease of respiratory infectious diseases); good tolerance; safety; reduction of sIgE levels to major components of allergens.

Algorithm of managing patients with allergic disease and chronic EBV-infection has been suggested and expediency of its use by practitioners in terms of personified medicine has been substantiated.

**Key words:** allergic diseases, chronic Epstein-Barr virus infection, mir-BART-13, mir-BART-15, mir-155, mir-146a, AGEs, cytokines, molecular profile of sensitization, antiviral therapy and allergen-specific immunotherapy.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АХ – алергічні хвороби  
 БА – бронхіальна астма  
 АРп – алергічний риніт персистуючий  
 АРі – алергічний риніт інтермітуючий  
 АД – атопічний дерматит  
 ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція  
 ШПТ – шкірні прик-тести  
 КДП – кліщі домашнього пилу  
 АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія  
 СКІТ – субкутанна імунотерапія  
 СЛІТ – сублінгвальна імунотерапія  
 ВАШ – візуальна аналогова шкала  
 МД – молекулярна діагностика  
 ІФА – імунофементний аналіз  
 ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
 mir-BART-13 - мікроРНК EBV-13  
 mir-BART-15- мікроРНК EBV-15  
 mir-155 - мікроРНК-155  
 mir-146a - мікроРНК-146a  
 EBNA – ядерний антиген вірусу Епштейна-Барр  
 VCA – капсидний антиген вірусу Епштейна-Барр  
 IgE – імуноглобулін класу E  
 sIgE – специфічний імуноглобулін класу E  
 EBV – Epstein–Barr virus  
 AGEs - advanced glycation end-products  
 RAGE - receptor advanced glycation end-products  
 PR-10 – pathogenesis-related protein family PR-10  
 IL – interleukin  
 MiniMRQLQ – *від англ.* mini-rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire